

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005年3月10日 (10.03.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/021518 A1(51) 国際特許分類: C07D 265/36, 413/04, 413/10, 417/04,
A61K 31/538, 45/00, A61P 11/00, 11/06, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/012563

(22) 国際出願日: 2004年8月31日 (31.08.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-309232 2003年9月1日 (01.09.2003) JP
特願2003-369547
2003年10月29日 (29.10.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町
二丁目1番5号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 竹内 淳
(TAKEUCHI, Jun) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡
島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会
社内 Osaka (JP). 板谷 敏 (ITADANI, Satoshi) [JP/JP];
〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番
1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 中山 幸
介 (NAKAYAMA, Yoshisuke) [JP/JP]; 〒6188585 大阪
府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業
株式会社内 Osaka (JP). 辰巳 正 (TATSUMI, Tadashi)
[JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目
1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 高橋
真也 (TAKAHASHI, Shinya) [JP/JP]; 〒9130032 福井
県坂井郡三国町山岸テクノポート一丁目5番2号 小
野薬品工業株式会社内 Fukui (JP). 藤田 学 (FUJITA,
Manabu) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井
三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).(74) 代理人: 岩谷 龍 (IWATANI, Ryo); 〒5300003 大阪府
大阪市北区堂島2丁目1番27号 桜橋千代田ビル
5階 Osaka (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

規則4.17に規定する申立て:

- AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT,
LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)の指定のための出願し及び特許を与えられ
る出願人の資格に関する申立て (規則4.17(ii))
- USのための発明者である旨の申立て (規則
4.17(iv))

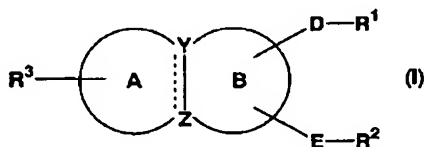
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CONDENSED RING COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: 縮環化合物およびその用途



(I)

sinusitis (e.g., acute sinusitis, chronic sinusitis, etc.), etc.), or as an expectorant agent or cough suppressant.

(57) Abstract: Compound of the general formula: (I) (wherein all the sym-
bols have the same meaning as in the description). This compound exhibits
antagonism against cysLT₂ receptor, so that it is useful as, for example, a pre-
ventive and/or therapeutic agent for respiratory diseases (for example, bronchial
asthma, chronic obstructive lung disease, pulmonary emphysema, chronic bron-
chitis, pneumonia (e.g., interstitial myositis, etc.), severe acute respiratory syn-
drome (SARS), acute respiratory distress syndrome (ARDS), allergic rhinitis,
sinusitis (e.g., acute sinusitis, chronic sinusitis, etc.), etc.), or as an expectorant agent or cough suppressant.

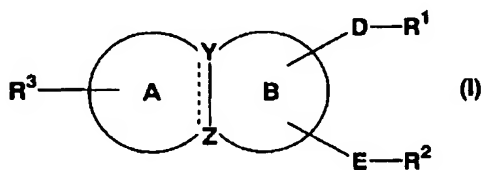
[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、一般式(I)

【化1】



(式中、すべての記号は明細書中と同じ意味を表す。)で示される化合物に関する。本化合物はcysLT₂受容体に拮抗するため、例えば、呼吸器疾患(例えば、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、慢性気管支炎、肺炎(例えば、間質性肺炎等)、重症急性呼吸器症候群(SARS)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎(例えば、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎等)などの予防及び／又は治療剤や去痰剤又は鎮咳剤として有用である。

明 細 書

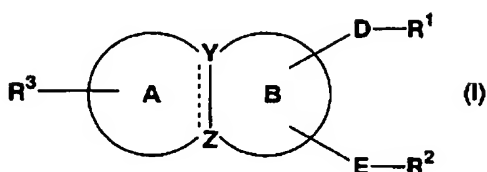
縮環化合物およびその用途

技術分野

[0001] 本発明は、

(1)一般式(I)

[化1]



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表す。)で示される化合物、及び

(2)一般式(I)で示される化合物を含有してなるcysLT₂受容体拮抗剤に関する。

背景技術

[0002] 気管支喘息は気道の収縮や炎症により気道が狭窄し、発作性の咳、喘鳴、及び呼吸困難を示す病態である。その治療薬としては強力な抗炎症作用を有する吸入ステロイド、気管支拡張薬であるβ刺激薬やテオフィリン、そしてメディエーターの作用を抑制する抗アレルギー薬等が用いられている。気管支喘息には種々のケミカルメディエーターが関与することが知られ、その中でもシステイニルロイコトリエン(cysLTs)はヒスタミンと比較して約1000倍強い気道収縮作用を有することが知られている。さらに、cysLTsは気道において炎症細胞浸潤を主体とした気道炎症の誘発、気道過敏性亢進及び気道における粘液分泌を促進する作用を有しており、気管支喘息の基本病態に深く関与している。

[0003] cysLTsはアラキドン酸の5-リポキシゲナーゼ代謝産物である生体内の生理活性物質である。cysLTsには少なくとも2種類の受容体が存在し、これまでにcysLT₁受容体とcysLT₂受容体がクローニングされている(Nature, 399, 789-793, 1999, J. Biol. Chem., 275, 30531-30536, 2000)。cysLT₁受容体は主に気道平滑筋に発現しており、気管支喘息の発症に深く関わっている(Am. J. Respir. Crit. Care Med., 163, 226-233, 2001)。現在上市されて

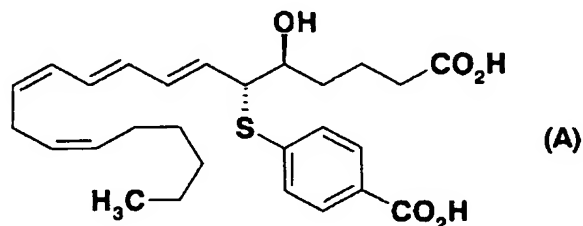
いるロイコトリエン(LT)受容体拮抗薬(プラシルカスト水和物、モンテルカストナトリウム及びザフィルルカスト)は選択的なcysLT₁受容体の拮抗薬であり(Nature, 399, 789-793, 1999)、種々の症状や呼吸機能を改善する有用な気管支喘息治療薬である。しかしながら、現在上市されているLT受容体拮抗薬は重症よりも軽症及び中等症の気管支喘息により奏効すること、また軽症及び中等症の中でも薬剤の有効性を示さない非奏効例が存在することが知られている。

[0004] 一方、新しくクローニングされたcysLT₂受容体はcysLT₁受容体と同様にLTC₄、LTD₄及びLTE₄をリガンドとし、気管支平滑筋に発現していることが報告されている(J. Biol. Chem., 275, 30531-30536, 2000, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 164, 2098-2101, 2001)。しかしながら、病態におけるcysLT₂受容体の機能や役割はほとんど解明されていない。

そこで、cysLT₂受容体がcysLT₁受容体と同様に、気管支平滑筋の収縮、気道炎症、気道過敏性及び気道での粘液分泌に関与するとすれば、cysLT₂受容体を拮抗することで、既存のLT受容体拮抗薬より有用な呼吸器疾患治療剤を創出することができると考えられる。例えば、より重症な気管支喘息患者や既存のLT受容体拮抗薬の非奏効例に対して有効性を示すことが期待できる。さらに、cysLT₂受容体は、気管支平滑筋以外に心臓、脳及び末梢血白血球等に発現していることが報告されている(J. Biol. Chem., 275, 30531-30536, 2000)。従って、cysLT₂受容体を拮抗する化合物は、心・循環器系、中枢神経系及び種々の炎症性疾患等の治療薬として期待できる。

[0005] モレキュラー ファーマコロジー(Molecular Pharmacology)、(米国)、2000年、58巻、p. 1601-1608には、式(A)

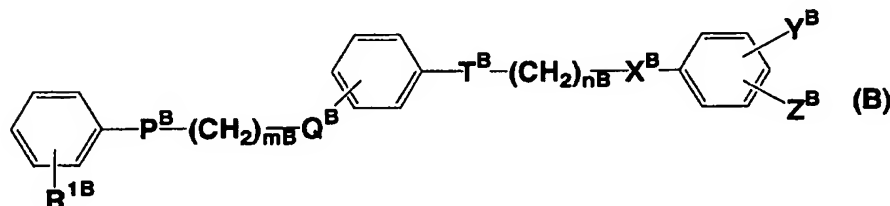
[化2]



で示される化合物が、 cysLT_1 受容体と cysLT_2 受容体に拮抗することが記載されている。

[0006] また、特開平9-169712号公報には、一般式(B)

[化3]

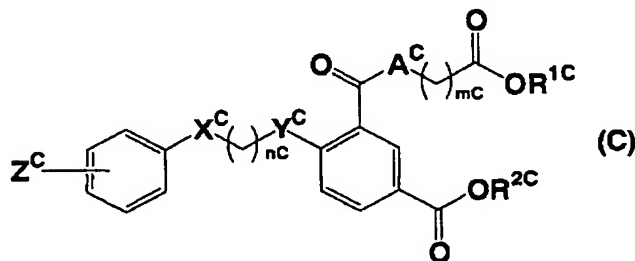


(式中、 R^{1B} は水素、炭素数が最高6のアルキルを示すか、又は置換フェニルを示し、 P^B 及び Q^B はそれぞれ酸素、硫黄又は結合を示し、 X^B は酸素、硫黄又はCONH-を示し、 T^B はエチレン基、酸素、硫黄又は結合を示し、 Y^B は基 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^{3B}$ を示し、 Z^B は式 $-\text{COOH}$ 、 COR^{4B} 、 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{pB}\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{pB}\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_{pB}\text{CO}_2\text{H}$ 、 NO_2 、 $-\text{CONHW}^B\text{CO}_2\text{H}$ 又は $\text{NHW}^B\text{CO}_2\text{H}$ の基を示し、 mB は0-6の整数であり、 nB は0-4の整数である。)で示される安息香酸誘導体が、呼吸器疾患の処置に有用なロイコトリエン拮抗作用を有し、 cysLT_1 受容体と cysLT_2 受容体に拮抗する旨が記載されている。

[0007] さらに、第98回米国胸部疾患学会プログラム(2002年、D38、F4)には、虚血性疾患や炎症性疾患を臨床ターゲットとした化合物であるDUO-LTが、 cysLT_1 及び cysLT_2 受容体に拮抗すると記載されている。

また、国際公開第2004/052839号明細書には、一般式(C)

[化4]



(式中、各記号は当該明細書中に記載と同じ意味を表す。)で示される化合物がCys

LT₂ 受容体拮抗作用を有し、狭心症、心筋梗塞等の心臓血管性疾患の治療及び／又は予防に有用であることが記載されている。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0008] 前記したように、現在上市されているLT受容体拮抗薬は軽症及び中等症の気管支喘息に奏効すること、また軽症及び中等症の中でも薬剤の有効性を示さない非奏効例が存在することが知られている。従って、現状よりも高い有効性が期待できる呼吸器疾患治療剤が求められている。

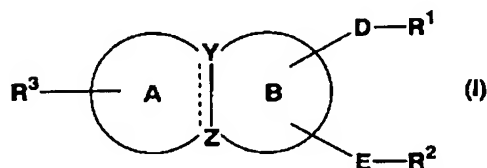
課題を解決するための手段

- [0009] 本発明者らは上記の課題に鑑み鋭意検討した結果、一般式(I)で示されるcysLT₂ 受容体に拮抗する化合物が、有用な呼吸器疾患治療剤になることを見出し、本発明を完成した。

- [0010] すなわち、本発明は、

[1] 一般式(I)

[化5]



〔式中、R¹及びR²は、それぞれ独立して、保護されていてもよい酸性基を表し、D及びEは、それぞれ独立して、結合手又は主鎖の原子数1～8のスペーサーを表し、R³は置換基を表し、環Aはさらに置換基を有していてもよい環状基を表し、環Bはさらに置換基を有していてもよい環状基を表し、Y及びZは、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を表し、

[化6]

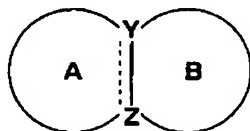


は、一重結合又は二重結合を表す(ただし、Y及び／又はZが窒素原子を表すとき、

該結合は一重結合を表す。)。]で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグ、

[2]

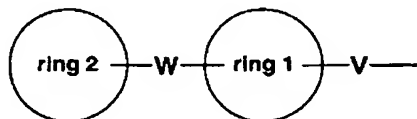
[化7]



が3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2-ジヒドロキノリン、4H-1, 4-ベンゾオキサジン、4H-1, 4-ベンゾチアジン、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、シンノリン、フタラジン、4(1H)-キノリノン、3, 4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン、2(1H)-キノリノン、1H-インドール又はインドリン環である前記[1]記載の化合物、

[3] R^3 が

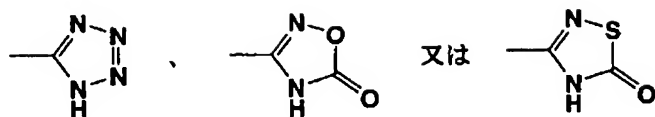
[化8]



(基中、ring1は置換基を有していてもよい環状基を表し、Vは結合手又は主鎖の原子数1〜8のスペーサーを表し、ring2は置換基を有していてもよい環状基を表し、Wは結合手又は主鎖の原子数1〜8のスペーサーを表す。)である前記[1]記載の化合物、

[4] R^1 及び R^2 で示される酸性基がそれぞれ独立して、 $-\text{COOR}^A$ (基中、 R^A は水素原子又はC1〜8アルキルを表す。)、 $-\text{CONR}^B\text{SO}_2\text{R}^C$ (基中、 R^B は水素原子又はC1〜8アルキルを表し、 R^C はC1〜8炭化水素基を表す。)、 $-\text{SO}_2\text{NR}^B\text{COR}^C$ (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)、

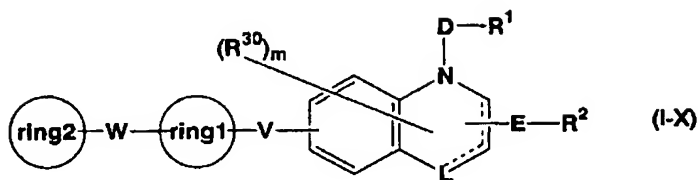
[化9]



である前記[1]記載の化合物、

[5] 一般式(I-X)

[化10]



(式中、 R^{30} は水素原子又は置換基を表し、 m は0又は1〜4の整数を表し、 L は窒素原子、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、炭素原子又は結合手を表し、その他の記号は前記[1]及び[3]記載と同じ意味を表す。また、隣接する二つの

[化11]

は同時に二重結合を表さない。)で示される化合物である前記[1]記載の化合物、

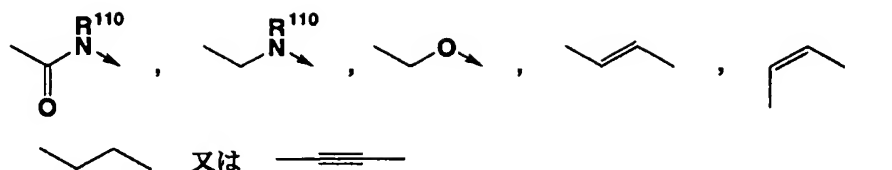
[6] V が1〜2個の置換基を有していてもよい $-\text{CH}_2-$ 、1〜2個の置換基を有していてもよい $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、置換基を有していてもよい $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 及び SO_2- から選択される1〜4個を組み合わせてなる2価基である前記[3]又は[5]記載の化合物、

[7] $-\text{D}-\text{R}^1$ が $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{R}^1$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-\text{R}^1$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4-\text{R}^1$ 又はC1〜4アルキレン $-\text{R}^1$ である前記[3]又は[5]記載の化合物、

[8] E が結合手又はC1〜4アルキレンである前記[3]又は[5]記載の化合物、

[9] V が

[化12]



(基中、R¹¹⁰は水素原子又はC1-8アルキルを表し、矢印は環Aと結合することを表す。)である前記[3]又は[5]記載の化合物、

[10] (1) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(2) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-(({2E}-3-[4-(4-フェニルブチル)フェニル]-2-プロペノイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(3) 4-[8-{{4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル}アミノ}-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル]ブタン酸、

(4) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-{{4-(4-フェニルブトキシ)ベンジル}アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(5) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-{{E}-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(6) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-{{2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]エチル}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(7) (2S)-4-(3-カルボキシプロピル)-8-{{4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル}アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(8) (2R)-4-(3-カルボキシプロピル)-8-{{4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル}アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(9) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(10) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

- (11) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[(7-フェニルヘプチル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (12) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[(4-メチルペンチル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (13) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-(4-フェノキシブトキシ)ベンゾイル]アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (14) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)プロポキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (15) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[4-(4-フルオロフェニル)ブトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (16) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[4-(2-メチルフェノキシ)ブトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (17) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[4-(2-フルオロフェノキシ)ブトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (18) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[4-(2-クロロフェノキシ)ブトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (19) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-{4-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ブトキシ}ベンゾイル]アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (20) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[3-(2-メチルフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (21) 4-(2-({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)-8-([4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ)-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸、
- (22) 4-(2-([メチルスルホニル]アミノ)カルボニル)-8-([4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ)-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸、

(23) 4-(2-([(ベンジルスルホニル)アミノ]カルボニル)-8-{[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸、

(24) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-[4-(4-フェノキシブトキシ)フェニル]ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(25) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-[4-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメトキシ)フェニル]ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(26) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)プロポキシ]フェニル}ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(27) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[(5-フェノキシペンチル)オキシ]フェニル}ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(28) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[4-(4-メトキシフェノキシ)ブトキシ]フェニル}ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(29) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロポキシ]フェニル}ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(30) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-[4-(3-フェノキシプロポキシ)フェニル]ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(31) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロポキシ]フェニル}ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(32) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-{2-[4-(4-フェノキシブトキシ)フェニル]エチル}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(33) 4-[8-{2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]エチル}-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル]ブタン酸、

(34) 4-[8-{(E)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル}-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル]ブタン酸、

(35) 4-(2-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-8-[[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ]-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸、

(36) 4-(2-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-8-{(E)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル}-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸、

(37) 4-オキソ-4-(8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸又は

(38) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンジル)オキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

である前記[1]記載の化合物、

[11] 前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、

[12] cysLT₂ 介在性疾患の予防及び／又は治療剤である前記[11]記載の医薬組成物、

[13] cysLT₂ 介在性疾患が呼吸器疾患である前記[12]記載の医薬組成物、

[14] 呼吸器疾患が喘息、又は慢性閉塞性肺疾患である前記[13]記載の医薬組成物、

[15] 前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグと、cysLT₁ 受容体拮抗薬、ステロイド薬、抗ヒスタミン薬、ホスホジエステラーゼ4阻害薬、エラスターゼ阻害薬、抗コリン薬及び交感神経刺激薬から選択される1種以上とを組み合わせる医薬、

[16] 前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるcysLT₂ 介在性疾患の予防及び／又は治療方

法、

[17] 前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグと、cysLT₁受容体拮抗薬、ステロイド薬、抗ヒスタミン薬、ホスホジエステラーゼ4阻害薬、エラスターゼ阻害薬、抗コリン薬及び交感神経刺激薬から選択される1種以上とを哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるcysLT₂介在性疾患の予防及び／又は治療方法、及び

[18] cysLT₂介在性疾患の予防及び／又は治療剤を製造するための前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグの使用に関する。

[0011] 本明細書中、環Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「環状基」とは、C3-15の炭素環、又は酸素原子、窒素原子及び／又は硫黄原子から選択される1-5個のヘテロ原子を含む、一部又は全部飽和されていてもよい3-15員の単環、二環又は三環式芳香族性複素環を意味する。

[0012] 本明細書中で用いるC3-15の炭素環には、C3-15の単環、二環又は三環式芳香族性炭素環、その一部又は全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環式炭素環及び架橋した二環式炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、as-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ[4. 4]ノナン、スピロ[4. 5]デカン、スピロ[5. 5]ウンデカン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン、ビスク

ロ[2. 2. 2]オクタ-2-エン、アダマンタン又はノルアダマンタン環等が挙げられる。

[0013] 本明細書中で用いる酸素原子、窒素原子及び／又は硫黄原子から選択される1-5個のヘテロ原子を含む、一部又は全部飽和されていてもよい3-15員の単環、二環又は三環式芳香族性複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサントレン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、ピラゾロピリジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキ

サゾール、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジ

ベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、アザスピロ[4. 4]ノナン、オキサザスピロ[4. 4]ノナン、ジオキサスピロ[4. 4]ノナン、アザスピロ[4. 5]デカン、チアスピロ[4. 5]デカン、ジチアスピロ[4. 5]デカン、ジオキサスピロ[4. 5]デカン、オキサザスピロ[4. 5]デカン、アザスピロ[5. 5]ウンデカン、オキサスピロ[5. 5]ウンデカン、ジオキサスピロ[5. 5]ウンデカン、アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、オキサビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン、アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、オキサビシクロ[3. 2. 1]オクタン、アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、テトラヒドロβ-カルボリン、ヘキサヒドロアゼピノインドール、オキサアザスピロ[2. 5]オクタン、ヘキサヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロピラゾロピリドアゼピン、テトラヒドロピラゾロイソキノリン又はテトラヒドロピラゾロナフチリジン環等が挙げられる。

- [0014] 本明細書中、環Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」としては、例えば(1)置換基を有していてもよいアルキル基、(2)置換基を有していてもよいアルケニル基、(3)置換基を有していてもよいアルキニル基、(4)置換基を有していてもよい炭素環基、(5)置換基を有していてもよい複素環基、(6)保護されていてもよい水酸基、(7)保護されていてもよいメルカプト基、(8)保護されていてもよいアミノ基、(9)置換基を有していてもよいカルバモイル基、(10)置換基を有していてもよいスルファモイル基、(11)カルボキシ基、(12)アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のC1-6アルコキシカルボニル基等)、(13)スルホ基、(14)スルフィニル基、(15)ホスホ基、(16)ニトロ基、(17)シアノ基、(18)アミジノ基、(19)イミノ基、(20)ジヒドロボロ基、(21)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(22)アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC1-4アルキルスルフィニル基等)、(23)芳香環スルフィニル基(例えば、フェニルスルフィニル等のC6-10芳香環スルフィニル基等)、(24)アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1-4アルキルスルホニル基等)、(25)芳香環スルホニル基(

例えば、フェニルスルホニル等のC6ー10芳香環スルホニル基等)、(26)アシル基、(27)オキシ基、(28)チオキシ基、(29)(C1ー6アルコキシイミノ)メチル基(例えば、(メトキシイミノ)メチル基等)、(30)ホルミル基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ー5個置換していてもよい。

- [0015] 置換基としての「(1)置換基を有していてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基等の直鎖状又は分岐状のC1ー20アルキル基等が挙げられる。
- [0016] ここでアルキル基の置換基としては、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、アジド基、モノー又はジ- C1ー6アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、N-芳香環アミノ基(例えば、N-フェニルアミノ基等)、N-芳香環-N-アルキルアミノ基(例えば、N-フェニル-N-メチルアミノ基、N-フェニル-N-エチルアミノ基、N-フェニル-N-プロピルアミノ基、N-フェニル-N-ブチルアミノ基、N-フェニル-N-ペンチルアミノ基、N-フェニル-N-ヘキシルアミノ基等)、アシルアミノ基、N-アシル-N-アルキルアミノ基、C1ー6アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ヘキシルオキシ等)、C3ー7シクロアルキル-C1ー6アルコキシ基(例えば、シクロヘキシルメチルオキシ基、シクロペンチルエチルオキシ基等)、C3ー7シクロアルキルオキシ基(例えば、シクロヘキシルオキシ基等)、C7ー15アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ナフチルエチルオキシ等)、フェノキシ基、C1ー6アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、C1ー6アルキルカルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、C1ー4アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1ー4アルキルスルホニル基等)、芳香環スルホニル基(

例えば、フェニルスルホニル等のC6ー10芳香環スルホニル基等)、アシル基、ホルミル基、置換基を有していてもよい炭素環基、及び置換基を有していてもよい複素環基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ー4個置換していてもよい。

- [0017] ここで、アシル基、アシルアミノ基及びNーアシルーNーアルキルアミノ基におけるアシル基は、後述する置換基としての「(26)アシル基」と同じ意味を表す。NーアシルーNーアルキルアミノ基における「アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、nープロピル、イソプロピル、nーブチル、イソブチル、secーブチル、tertーブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基等の直鎖状又は分岐状のC1ー20アルキル基等が挙げられる。
- [0018] また、置換基を有していてもよい炭素環基、及び置換基を有していてもよい複素環基は、後述する「(4)置換基を有していてもよい炭素環基」、及び「(5)置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表す。
- [0019] 置換基としての「(3)置換基を有していてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等の直鎖状又は分岐状のC2ー20アルキニル基等が挙げられる。ここでアルキニル基の置換基は、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表す。
- [0020] 置換基としての「(4)置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環基は、前記環Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における環状基中のC3ー15の炭素環と同じ意味を表す。ここで炭素環基の置換基としては、例えばC1ー8アルキル基(例えば、メチル、エチル、nープロピル、イソプロピル、nーブチル、イソブチル、secーブチル、tertーブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等)、C2ー8アルケニル基(例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル等)、C2ー8アルキニル基(例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル等)、水酸基、C1ー6アルコキシ基(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシ

ルオキシ等)、C1-6アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、C1-6アルキルカルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、メルカプト基、C1-6アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等)、アミノ基、モノ-又はジ-C1-4アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、トリハロメチル基(例えば、トリフルオロメチル等)、トリハロメトキシ基(例えば、トリフルオロメトキシ等)、トリハロメチルチオ基(例えば、トリフルオロメチルチオ等)、ジハロメトキシ基(例えば、ジフルオロメトキシ等)、ジハロメチルチオ基(例えば、ジフルオロメチルチオ等)、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよい環状基[環状基は、前記環Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」中の環状基と同じ意味を表す。置換基としては、例えばC1-8アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等)、C2-8アルケニル基(例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル等)、C2-8アルキニル基(例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル等)、水酸基、C1-6アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、C1-6アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、C1-6アルキルカルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、メルカプト基、C1-6アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等)、アミノ基、モノ-又はジ-C1-4アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、トリハロメチル基(例えば、トリフルオロメチル等)、トリハロメトキシ基(例えば、トリフルオロメトキシ等)、トリハロメチルチオ基(例えば、トリフルオロメチルチオ等)、ジハロメトキシ基(例えば、ジフルオロメトキシ等)、ジハロメチルチオ基(例えば、ジフルオロメチルチオ等)、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基等が挙げ

られ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1〜4個置換していてもよい。]等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1〜4個置換していてもよい。

[0021] 置換基としての「(5)置換基を有していてもよい複素環基」における複素環基は、前記環Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における環状基中の酸素原子、窒素原子及び／又は硫黄原子から選択される1〜5個のヘテロ原子を含む、一部又は全部飽和されていてもよい3〜15員の単環、二環又は三環式芳香族性複素環と同じ意味を表す。ここで、複素環基の置換基は、前記「(4)置換基を有していてもよい炭素環基」における置換基と同じ意味を表す。

[0022] 置換基としての「(6)保護されていてもよい水酸基」、「(7)保護されていてもよいメルカプト基」及び「(8)保護されていてもよいアミノ基」における保護基としては、例えば置換基を有していてもよいアルキル基(前記「(1)置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表す。)、置換基を有していてもよい炭素環基(前記「(4)置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表す。)、置換基を有していてもよい複素環基(前記「(5)置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表す。)、アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1〜4アルキルスルホニル基等)、芳香環スルホニル基(例えば、フェニルスルホニル等のC6〜10芳香環スルホニル基等)、アシル基(後述する「(26)アシル基」と同じ意味を表す。)等が挙げられる。

[0023] 置換基としての「(9)置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、例えば、無置換のカルバモイル基、N-モノ-C1〜4アルキルカルバモイル(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル等)、N, N-ジ-C1〜4アルキルカルバモイル(例えば、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N, N-ジプロピルカルバモイル、N, N-ジブチルカルバモイル等)、1-ペリジルカルボニル基等が挙げられる。

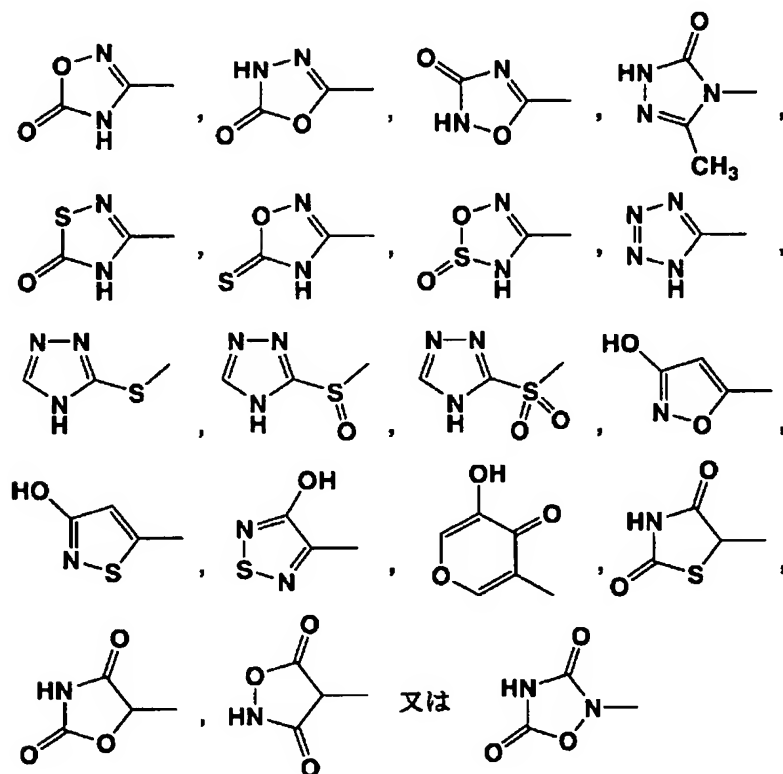
[0024] 置換基としての「(10)置換基を有していてもよいスルファモイル基」としては、例えば、無置換のスルファモイル基、N-モノ-C1〜4アルキルスルファモイル(例えば、N

ーメチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル等)、N, N-ジC1-4アルキルスルファモイル(例えば、N, N-ジメチルスルファモイル、N, N-ジエチルスルファモイル、N, N-ジプロピルスルファモイル、N, N-ジブチルスルファモイル等)などが挙げられる。

- [0025] 置換基としての「(26)アシル基」としては、例えば置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基(基中、置換基を有していてもよいアルキルは前記「(1)置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表す。)、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基(基中、置換基を有していてもよいアルケニルは前記「(2)置換基を有していてもよいアルケニル基」と同じ意味を表す。)、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル基(基中、置換基を有していてもよいアルキニルは前記「(3)置換基を有していてもよいアルキニル基」と同じ意味を表す。)、置換基を有していてもよい炭素環カルボニル基(基中、置換基を有していてもよい炭素環は前記「(4)置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表す。)、置換基を有していてもよい複素環カルボニル基(基中、置換基を有していてもよい複素環は前記「(5)置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表す。)等が挙げられる。
- [0026] 本明細書中、環Bで示される「置換基を有していてもよい環状基」は、前記環Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表す。
- [0027] 本明細書中、 R^1 及び R^2 で示される「保護されていてもよい酸性基」とは、保護基によって保護されていてもよい酸性基を意味する。保護基によって保護されていてもよい酸性基における「酸性基」としては、例えば、カルボキシ基($-\text{COOH}$)、ヒドロキサム酸($-\text{CONHOH}$)、アシルシアナミド基($-\text{CONHCN}$)、スルホ($-\text{SO}_3\text{H}$)基、スルホンアミド基($-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 又は $\text{NR}^{100}\text{SO}_3\text{H}$ (R^{100} は水素原子、又は置換基を有していてもよい炭化水素基(後述する、保護基によって保護されていてもよい酸性基における保護基中の「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表す。))を表す。))、アシルスルホンアミド基($-\text{CONHSO}_2\text{R}^{100}$ 又は $\text{SO}_2\text{NHCOR}^{100}$ (R^{100} は前記と同じ意味を表す。))、ホスホノ基($-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$)、ホスフィニコ基($=\text{P}(=\text{O})\text{OH}$)、アミノ(ヒドロキシ)ホスホリル基($-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{NH}_2)$)、フェノール基($-\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$

H) 又は脱プロトン化しうる水素原子を有する含複素環残基等の各種ブレンステッド酸等が挙げられる。「ブレンステッド酸」とは、他の物質に水素イオンを与える物質のことを意味する。「脱プロトン化しうる水素原子を有する含複素環残基」としては、例えば

[0028] [化13]



等が挙げられる。

[0029] 保護基によって保護されていてもよい酸性基における「保護基」としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基、炭素数1〜6のアルコキシ基、保護されていてもよいアミノ基、1-ピペリジニル基又は4-モルホリニル基等が挙げられる。

[0030] 「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル等の炭素数1〜15のアルキル基、例えば

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の炭素数3〜8のシクロアルキル基、例えばビニル、アリル、2-メチルアリル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-オクテニル等の炭素数2〜10のアルケニル基、例えばエチニル、2-プロピニル、3-ヘキシニル等の炭素数2〜10のアルキニル基、例えばシクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等の炭素数3〜10のシクロアルケニル基、例えばフェニル、ナフチル等の炭素数6〜14のアリール基、例えばベンジル、フェニルエチル等の炭素数7〜16のアラルキル基、例えばシクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、1-メチル-1-シクロヘキシルメチル等の(炭素数3〜8のシクロアルキル)-(炭素数1〜4のアルキル)基等が挙げられる。

[0031] また、「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば(1)ニトロ、(2)水酸基、(3)オキソ、(4)チオキソ、(5)シアノ、(6)カルバモイル、(7)例えばN-ブチルアミノカルボニル、N-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N-ブチル-N-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N-シクロヘキシルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル等の炭素数1〜8の炭化水素等で置換されたアミノカルボニル、(8)カルボキシ、(9)例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル等の炭素数1〜4のアルコキシカルボニル、(10)スルホ基、(11)例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、(12)例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の炭素数1〜4の低級アルコキシ、(13)フェノキシ、(14)例えばo-、m-又はp-クロロフェノキシ、o-、m-又はp-ブロモフェノキシ等のハロゲノフェノキシ、(15)例えばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等の炭素数1〜4の低級アルキルチオ、(16)フェニルチオ、(17)例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル等の炭素数1〜4の低級アルキルスルフィニル、(18)例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等の炭素数1〜4の低級アルキルスルホニル、(19)アミノ、(20)例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ等の炭素数1〜6の低級アシルアミノ、(21)例えばメチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、1-カルバモイル-2-シクロヘキシルエチルアミノ、N-ブチル-N-シクロヘキシルメチルアミノ、フェ

ニルアミノ等の炭化水素基で置換された第1又は第2アミノ(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表し、オキソ、アミノ、カルバモイル等で置換されていてもよい。)、(22)例えばホルミル、アセチル等の炭素数1〜4の低級アシル、(23)ベンゾイル、(24)(a)例えば臭素、塩素、フッ素等のハロゲン、(b)オキソ、ヒドロキシ等で置換されていてもよい、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ベンジル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル等の炭化水素基(ここで、この「炭化水素基」は前記の「炭化水素基」と同じ意味を表す。)、(c)例えばo-, m-又はp-クロフェノキシ、o-, m-又はp-ブロモフェノキシ等のハロゲンフェノキシ、及び(d)オキソ等から選択された1〜4個の置換基を有していてもよい、例えば2-又は3-チエニル、2-又は3-フリル、3-, 4-又は5-ピラゾリル、4-テトラヒドロピラニル、2-, 4-又は5-チアゾリル、3-, 4-又は5-イソチアゾリル、2-, 4-又は5-オキサゾリル、3-, 4-又は5-イソオキサゾリル、2-, 4-又は5-イミダゾリル、1, 2, 3-又は1, 2, 4-トリアゾリル、1H-又は2H-テトラゾリル、2-, 3-又は4-ピリジル、2-, 4-又は5-ピリミジル、3-又は4-ピリダニジル、キノリル、イソキノリル、インドリル等の炭素原子以外に酸素、硫黄、窒素等から選択されたヘテロ原子を1〜4個含む5〜6員複素環基、及び(25)例えばジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリクロロエチル等の炭素数1〜10のハロアルキル基、(26)ヒドロキシイミノ基、又は(27)例えばメチルオキシイミノ、エチルオキシイミノ等のアルキルオキシイミノ基等が挙げられる。

[0032] 「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、前記(1)〜(27)から選択された1〜5個の置換基を有していてもよいほか、「炭化水素基」がシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール又はアラルキル基である場合は例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等の炭素数1〜4の低級アルキルを置換基として1〜4個有していてもよい。また、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一であってもよく、また異なってもよい。

[0033] 保護基によって保護されていてもよい酸性基における「保護基」としての「保護されていてもよいアミノ基」におけるアミノ基の保護基としては、前記に定義した「置換基を有していてもよい炭化水素基」が挙げられる。

保護基によって保護されていてもよい酸性基における「保護基」としての「炭素数1～6のアルコキシ基」としては、例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

R^1 及び R^2 で示される「保護されていてもよい酸性基」には、例えば、メキシカルボニルやエトキシカルボニル等のエステル基や、カルバモイル等のアミド基も含まれる。

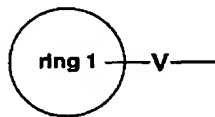
[0034] 本明細書中、D及びEで示される「主鎖の原子数1～8のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～8個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～8のスペーサー」としては、例えば、1～2個の置換基を有していてもよい $-CH_2-$ 、1～2個の置換基を有していてもよい $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、置換基を有していてもよい $-NH-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ から選択される1～8個を組み合わせてなる2価基等が挙げられる。ここで、メチレン基の置換基及び窒素原子の置換基としては、前記環Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」と同じ意味を表す。具体的には、例えば $-CR^{101}R^{102}-$ 、 $-(CR^{101}R^{102})_2-$ 、 $-(CR^{101}R^{102})_3-$ 、 $-(CR^{101}R^{102})_4-$ 、 $-CO(CR^{101}R^{102})_2-$ 、 $-CO(CR^{101}R^{102})_3-$ 、 $-CO(CR^{101}R^{102})_4-$ 、 $-NR^{103}-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{103}CO-$ 、 $-CONR^{103}-$ 、 $-NR^{103}COCR^{101}R^{102}-$ 、 $-CONR^{103}CR^{101}R^{102}-$ 、 $-C(R^{101})=C(R^{102})-$ 、 $-C\equiv C-$ (式中、 $R^{101}\sim R^{103}$ は、水素原子又は置換基(前記環Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」と同じ意味を表す。)) を表す。) 等が挙げられる。

[0035] 本明細書中、 R^3 で示される「置換基」としては、例えば (1) 置換基を有していてもよいアルキル基、(2) 置換基を有していてもよいアルケニル基、(3) 置換基を有していてもよいアルキニル基、(4) 置換基を有していてもよい炭素環基、(5) 置換基を有していてもよい複素環基、(6) 保護されていてもよい水酸基、(7) 保護されていてもよいメルカプト基、(8) 保護されていてもよいアミノ基、(9) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、(10) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、(11) カルボキシ基、(12) アルコキシカルボニル基 (例えば、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のC1～6アルコキシカルボニル基等)、(13) スルホ基、(14) スルフィノ基、(15) ホスホ基、(16) ニトロ基、(17) シアノ基、(18) アミジノ基、

(19)イミノ基、(20)ジヒドロボロノ基、(21)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(22)アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC1ー4アルキルスルフィニル基等)、(23)芳香環スルフィニル基(例えば、フェニルスルフィニル等のC6ー10芳香環スルフィニル基等)、(24)アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1ー4アルキルスルホニル基等)、(25)芳香環スルホニル基(例えば、フェニルスルホニル等のC6ー10芳香環スルホニル基等)、(26)アシル基、(27)オキシ基、(28)チオキシ基、(29)(C1ー6アルコキシイミノ)メチル基(例えば、(メトキシイミノ)メチル基等)、(30)ホルミル基、

(31)

[化14]



(基中、ring1は置換基を有していてもよい環状基を表し、Vは結合手又は主鎖の原子数1ー8のスペーサーを表す。)等が挙げられる。

[0036] R^3 で示される「置換基」としての(1)置換基を有していてもよいアルキル基、(2)置換基を有していてもよいアルケニル基、(3)置換基を有していてもよいアルキニル基、(4)置換基を有していてもよい炭素環基、(5)置換基を有していてもよい複素環基、(6)保護されていてもよい水酸基、(7)保護されていてもよいメルカプト基、(8)保護されていてもよいアミノ基、(9)置換基を有していてもよいカルバモイル基、(10)置換基を有していてもよいスルファモイル基、(26)アシル基は、前記環Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」のそれらと同じ意味を表す。

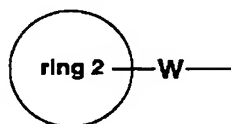
[0037] 本明細書中、ring1で示される置換基を有していてもよい環状基における「環状基」は、前記環Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「環状基」と同じ意味を表す。

[0038] 本明細書中、ring1で示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」としては、例えば(1)置換基を有していてもよいアルキル基、(2)置換基を有していて

もよいアルケニル基、(3)置換基を有していてもよいアルキニル基、(4)置換基を有していてもよい炭素環基、(5)置換基を有していてもよい複素環基、(6)保護されていてもよい水酸基、(7)保護されていてもよいメルカプト基、(8)保護されていてもよいアミノ基、(9)置換基を有していてもよいカルバモイル基、(10)置換基を有していてもよいスルファモイル基、(11)カルボキシル基、(12)アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のC1-6アルコキシカルボニル基等)、(13)スルホ基、(14)スルフィノ基、(15)ホスホノ基、(16)ニトロ基、(17)シアノ基、(18)アミノ基、(19)イミノ基、(20)ジヒドロボロノ基、(21)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(22)アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC1-4アルキルスルフィニル基等)、(23)芳香環スルフィニル基(例えば、フェニルスルフィニル等のC6-10芳香環スルフィニル基等)、(24)アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1-4アルキルスルホニル基等)、(25)芳香環スルホニル基(例えば、フェニルスルホニル等のC6-10芳香環スルホニル基等)、(26)アシル基、(27)オキソ基、(28)チオキソ基、(29)(C1-6アルコキシイミノ)メチル基(例えば、(メトキシイミノ)メチル基等)、(30)ホルミル基、

(31)

[化15]



(基中、ring2は置換基を有していてもよい環状基を表し、Wは結合手又は主鎖の原子数1-8のスペーサーを表す。)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1-5個置換していてもよい。

[0039] 本明細書中、ring1で示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」としての(1)置換基を有していてもよいアルキル基、(2)置換基を有していてもよいアルケニル基、(3)置換基を有していてもよいアルキニル基、(4)置換基を有していてもよい炭素環基、(5)置換基を有していてもよい複素環基、(6)保護されていてもよい

水酸基、(7)保護されていてもよいメルカプト基、(8)保護されていてもよいアミノ基、(9)置換基を有していてもよいカルバモイル基、(10)置換基を有していてもよいスルファモイル基、(26)アシル基は、前記環Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」のそれらと同じ意味を表す。

- [0040] 本明細書中、ring2で示される置換基を有していてもよい環状基における「環状基」は、前記環Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」と同じ意味を表す。

本明細書中、ring2で示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」は、前記環Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」と同じ意味を表す。

- [0041] 本明細書中、Vで示される「主鎖の原子数1〜8のスペーサー」は、前記D及びEで示される「主鎖の原子数1〜8のスペーサー」と同じ意味を表す。

本明細書中、Wで示される「主鎖の原子数1〜8のスペーサー」は、前記D及びEで示される「主鎖の原子数1〜8のスペーサー」と同じ意味を表す。

本明細書中、Lで示される「酸化されていてもよい硫黄原子」とは、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ を表す。

- [0042] 環Aとして好ましくは、C3〜15の単環式芳香族性炭素環、その一部又は全部が飽和されている炭素環、又は酸素原子、窒素原子及び／又は硫黄原子から選択される1〜5個のヘテロ原子を含む、一部又は全部飽和されていてもよい3〜15員の単環式芳香族性複素環であり、より好ましくは、C3〜8の単環式芳香族性炭素環、その一部又は全部が飽和されている炭素環であり、さらに好ましくは、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、又はベンゼン環である。

- [0043] 環Bとして好ましくは、C3〜15の単環式芳香族性炭素環、その一部又は全部が飽和されている炭素環、又は酸素原子、窒素原子及び／又は硫黄原子から選択される1〜5個のヘテロ原子を含む、一部又は全部飽和されていてもよい3〜15員の単環式芳香族性複素環であり、より好ましくは、酸素原子、窒素原子及び／又は硫黄原

子から選択される1〜3個のヘテロ原子を含む、一部又は全部飽和されていてもよい3〜8員の単環式芳香族性複素環であり、さらに好ましくは、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、

チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、又はジチアン環である。

[0044] Yとして好ましくは、炭素原子である。

Zとして好ましくは、炭素原子である。

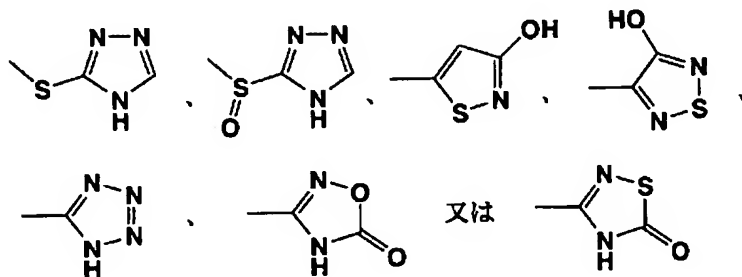
[化16]

● ● ● ● ● ● ● ● ● ●

として好ましくは、二重結合である。

[0045] R^1 として好ましくは、 $-\text{COOR}^A$ (基中、 R^A は水素原子又はC1-8アルキルを表す。)、 $-\text{CONR}^B\text{SO}_2\text{R}^C$ (基中、 R^B は水素原子又はC1-8アルキルを表し、 R^C はC1-8炭化水素基を表す。)、 $-\text{SO}_2\text{NR}^B\text{COR}^C$ (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)、 $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^C$ (基中、 R^C は前記と同じ意味を表す。)、

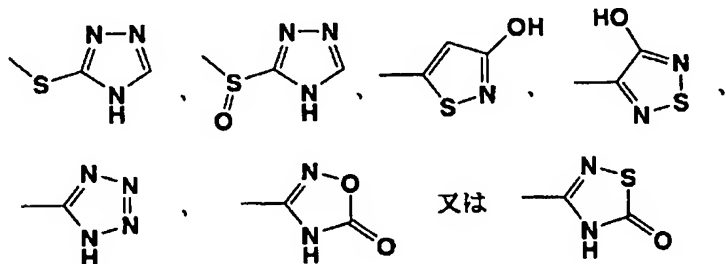
[化17]



である。

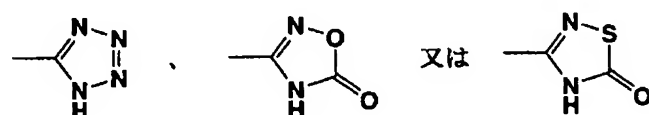
[0046] R^2 として好ましくは、 $-\text{COOR}^A$ 、 $-\text{CONR}^B\text{SO}_2\text{R}^C$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^B\text{COR}^C$ (基中、 R^A 、 R^B 及び R^C は前記と同じ意味を表す。)、

[1718]



であり、より好ましくは $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^c$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^c$ (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)、

[化19]



である。

[0047] R^A 及び R^B で示されるC1ー8アルキル基とは、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等が挙げられる。

[0048] R^c で示されるC1ー8炭化水素基は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等の炭素数1ー8のアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の炭素数3ー8のシクロアルキル基、例えばビニル、アリル、2-メチルアリル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-オクテニル等の炭素数2ー8のアルケニル基、例えばエチニル、2-プロピニル、3-ヘキシニル等の炭素数2ー8のアルキニル基、例えばシクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等の炭素数3ー8のシクロアルケニル基、例えばフェニル等の炭素数6ー8のアリール基、例えばベンジル、フェニルエチル等の炭素数7ー8のアラルキル基、例えばシクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロペンチルメチル、1-メチル-1-シクロペンチルメチル等の(炭素数3ー8のシクロアルキル)-(炭素数1ー4のアルキル)基等を表す。

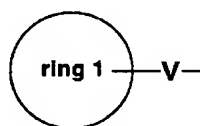
[0049] Dとして好ましくは、結合手又は主鎖の原子数1ー6のスペーサーであり、より好ましくは、結合手、1ー2個の置換基を有していてもよい $-\text{CH}_2-$ 、置換基を有していてもよい $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ から選択される1ー6個を組み合わせる2価基であり、さらに好ましくは、結合手、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4-$ 、C1ー6アルキレン(例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン等)であり、特に好ましくは $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CO}-(\text{C}$

$\text{H}_2)_3-$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4-$ 、C1-4アルキレンである。

[0050] Eとして好ましくは、結合手又は主鎖の原子数1-5のスペーサーであり、より好ましくは、結合手、1-2個の置換基を有していてもよい $-\text{CH}_2-$ 、置換基を有していてもよい $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ から選択される1-5個からなる2価基であり、さらに好ましくは、結合手、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4-$ 、C1-4アルキレン(例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン等)であり、特に好ましくは結合手又はC1-4アルキレンである。

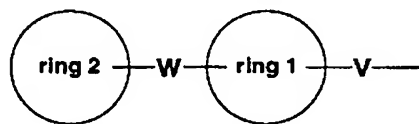
[0051] R^3 として好ましくは、

[化20]



(基中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)であり、より好ましくは、

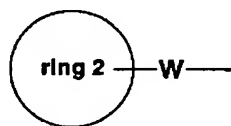
[化21]



(基中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)である。

[0052] ring1の置換基として好ましくは、

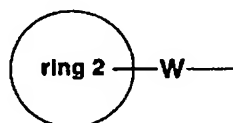
[化22]



(基中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、C5-10の炭素環、5-10員の複素環、又は任意の1-3個の炭素原子が酸素原子、硫黄原子、窒素原子、ベンゼン環、チオフェン環、炭素数4-7の炭素環、カルボニル基、カルボニルオキシ基で置き換えられていてもよい炭素数1-20の

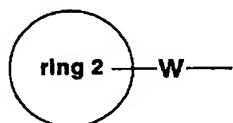
直鎖又は分岐鎖のアルキル、アルケニル又はアルキニル基であり、さらに1〜3個のハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アジド基、ニトロ基で置換されていてもよく、より好ましくは、

[化23]



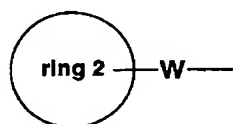
(基中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)、又は任意の1〜2個の炭素原子が酸素原子、硫黄原子、ベンゼン環、チオフェン環、炭素数4〜7の炭素環で置き換えられていてもよい炭素数1〜10の直鎖又は分岐鎖のアルキル、アルケニル又はアルキニル基であり、さらに1〜2個の水酸基で置換されていてもよく、さらに好ましくは、

[化24]



(基中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)、又は任意の1〜2個の炭素原子が酸素原子、ベンゼン環、炭素数5〜7の炭素環で置き換えられていてもよい炭素数1〜10の直鎖又は分岐鎖のアルキル、アルケニル又はアルキニル基であり、最も好ましくは、

[化25]



(基中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-ノニル基、n-ブチルオキシ基、n-ペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、n-ヘプチルオキシ基、n-オクチルオキシ

基、*n*-ノニルオキシ基、(2*E*)-2-ペンテニルオキシ基、(2*E*)-2-ヘキセニルオキシ基、(2*E*)-2-ヘプテニルオキシ基、(2*E*)-2-オクテニルオキシ基、(2*E*)-2-ノネニルオキシ基、7-オクテニルオキシ基、2-オクチニルオキシ基、(2*E*)-2, 7-オクタジエニルオキシ基、2-フェニルエトキシ基、3-フェニルプロポキシ基、4-フェニルブトキシ基又は5-フェニルペンチルオキシ基である。

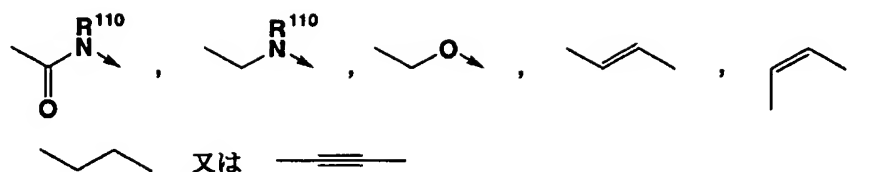
[0053] ring2の置換基として好ましくは、ニトロ基、アミノ基、水酸基、C1-8アルキル基、ハロゲン原子、C1-8アルコキシ基、C1-8アルキルチオ基、1-3個のハロゲン原子で置換されたC1-4アルキル基、1-3個のハロゲン原子で置換されたC1-4アルコキシ基、C5-10炭素環、5-10員の複素環から任意に選択される1-3個の基であり、より好ましくは、水酸基、メチル基、エチル基、プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、トリフルオロメチル基、メチルチオ基、フェニル基及びピリジル基から任意に選択される1-2個の基である。

[0054] ring1として好ましくは、C5-10の炭素環、又は酸素原子、窒素原子及び／又は硫黄原子から選択される1-5個のヘテロ原子を含む、一部又は全部飽和されていてもよい5-10員の単環、又は二環式芳香族性複素環であり、より好ましくは、C5-10の単環、又は二環式芳香族性炭素環、その一部又は全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環式炭素環及び架橋した二環式炭素環であり、さらに好ましくは、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、スピロ[4. 4]ノナン、スピロ[4. 5]デカン、スピロ[5. 5]ウンデカン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタ-2-エン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプタ-2-エン、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン、ビスクロ[2. 2. 2]オクタ-2-エン、アダマンタン又はノルアダマンタン環であり、特段好ましくはベンゼン、ナフタレン、ピリジン環である。

[0055] ring2として好ましくは、C5-10の炭素環、又は酸素原子、窒素原子及び／又は硫黄原子から選択される1-3個のヘテロ原子を含む、一部又は全部飽和されていてもよい5-10員の単環、又は二環式芳香族性複素環であり、より好ましくは、C5-10の単環、又は二環式芳香族性炭素環、その一部又は全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環式炭素環及び架橋した二環式炭素環であり、さらに好ましくは、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、スピロ[4. 4]ノナン、スピロ[4. 5]デカン、スピロ[5. 5]ウンデカン、ビスシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスシクロ[2. 2. 1]ヘプター-2-エン、ビスシクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビスシクロ[3. 1. 1]ヘプター-2-エン、ビスシクロ[2. 2. 2]オクタン、ビスシクロ[2. 2. 2]オクター-2-エン、アダマンタン又はノルアダマンタン環であり、特段好ましくはベンゼン、ナフタレン、インダン、ピリジン環である。

[0056] Vとして好ましくは、結合手又は主鎖の原子数1-5のスペーサーであり、より好ましくは、結合手、1-2個の置換基を有していてもよい $\text{-CH}_2\text{-}$ 、1-2個の置換基を有していてもよい -CH=CH- 、 $\text{-C}\equiv\text{C-}$ 、置換基を有していてもよい -NH- 、 -CO- 、 -O- 、 -S- 、 -SO- 及び SO_2 から選択される1-4個を組み合わせてなる2価基であり、さらに好ましくは、 $\text{-CONR}^{103}\text{-}$ 、 $\text{-NR}^{103}\text{CO-}$ 、 $\text{-CR}^{101}\text{R}^{102}\text{NR}^{103}\text{-}$ 、 $\text{-NR}^{103}\text{CR}^{101}\text{R}^{102}\text{-}$ 、 $\text{-NR}^{103}\text{COCR}^{101}\text{R}^{102}\text{-}$ 、 $\text{-CONR}^{103}\text{CR}^{101}\text{R}^{102}\text{-}$ 、 $\text{-O-CR}^{101}\text{R}^{102}\text{-}$ 、 $\text{-CR}^{101}\text{R}^{102}\text{-O-}$ 、 $\text{-NR}^{103}\text{COCR}^{101}=\text{CR}^{102}\text{-}$ 、 $\text{-CR}^{101}=\text{CR}^{102}\text{CONR}^{103}\text{-}$ 、 $\text{-NR}^{103}\text{-CR}^{101}\text{R}^{102}\text{-}$ 、 $\text{-CR}^{101}\text{R}^{102}\text{-NR}^{103}\text{-}$ 、 $\text{-(CR}^{101}\text{R}^{102})_2\text{-}$ 、 $\text{-CR}^{101}=\text{CR}^{102}\text{-}$ 、 $\text{-C}\equiv\text{C-}$ (式中、 $\text{R}^{101}\text{-R}^{103}$ は水素原子又は前記環Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」と同じ意味を表す。)であり、特に好ましくは

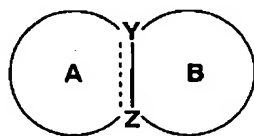
[化26]



(基中、 R^{110} は水素原子又はC1～8アルキルを表し、矢印は環Aと結合することを表す。)である。

[0057] Wとして好ましくは、結合手又は主鎖の原子数1～6のスペーサーであり、より好ましくは、結合手、1～2個の置換基を有していてもよい $-CH_2-$ 、置換基を有していてもよい $-NH-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ から選択される1～6個を組み合わせてなる2価基であり、さらに好ましくは、 $-O-CH_2-$ 、 $-O-(CH_2)_2-$ 、 $-O-(CH_2)_3-$ 、 $-O-(CH_2)_4-$ 、 $-O-(CH_2)_5-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 $-(CH_2)_3-O-$ 、 $-(CH_2)_4-O-$ 、 $-(CH_2)_5-O-$ 、 $-O-(CH_2)_3-O-$ 、 $-O-(CH_2)_4-O-$ 、 $-O-(CH_2)_5-O-$ 、C1～6アルキレンである。

[0058] [化27]

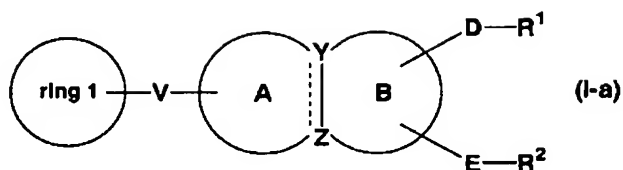


として好ましくは、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン、クロマン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサチン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン、チオクロマン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、2H-クロメン、2H-チオクロメン、1, 2-ジヒドロキノリン、1, 2-ジヒドロナフタレン、4H-1, 4-ベンゾオキサジン、4H-クロメン、1, 4-ベンゾオキサチン、1, 4-ベンゾジオキシン、4H-1, 4-ベンゾチアジン、4H-チオクロメン、1, 4-ベンゾジチン、1, 5-ナフチリジン、1, 8-ナフチリジン、2, 7-ナフチリジン、1, 4-ジヒドロナフタレン、ナフタレン、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン、3, 4-ジヒドロ-1H-イソチオ

クロメン、シンノリン、フタラジン、4H-クロメン-4-オン、4(1H)-キノリノン、4H-チオクロメン-4-オン、3, 4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン、2(1H)-キノリノン、2H-クロメン-2-オン、インドリン、インドリン、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン、1H-インドール、1-ベンゾフラン、1-ベンゾチオフェン、1H-インダゾール、1, 2-ベンゾイソキサゾール、1, 2-ベンゾイソチアゾール、1H-ベンゾイミダゾール、1, 3-ベンゾオキサゾール、又は1, 3-ベンゾチアゾール環であり、より好ましくは、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン、クロマン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサチン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン、チオクロマン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、2H-クロメン、2H-チオクロメン、1, 2-ジヒドロキノリン、1, 2-ジヒドロナフタレン、4H-1, 4-ベンゾオキサジン、4H-クロメン、1, 4-ベンゾオキサチン、1, 4-ベンゾジオキシン、4H-1, 4-ベンゾチアジン、4H-チオクロメン、1, 4-ベンゾジチン、1, 4-ジヒドロナフタレン、ナフタレン、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン、3, 4-ジヒドロ-1H-イソチオクロメン、シンノリン、フタラジン、4H-クロメン-4-オン、4(1H)-キノリノン、4H-チオクロメン-4-オン、3, 4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン、2(1H)-キノリノン、2H-クロメン-2-オン環又は1H-インドール環であり、さらに好ましくは、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2-ジヒドロキノリン、4H-1, 4-ベンゾオキサジン、4H-1, 4-ベンゾチアジン、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、シンノリン、フタラジン、4(1H)-キノリノン、3, 4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン、2(1H)-キノリノン、インドリン又は1H-インドール環であり、特に好ましくは、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2-ジヒドロキノリン、1H-インドール環である。

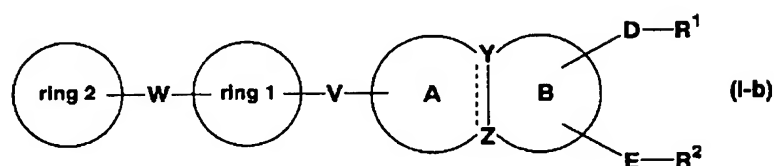
[0059] 一般式(I)で示される化合物のうち、好ましい化合物は、一般式(I-a)

[化28]



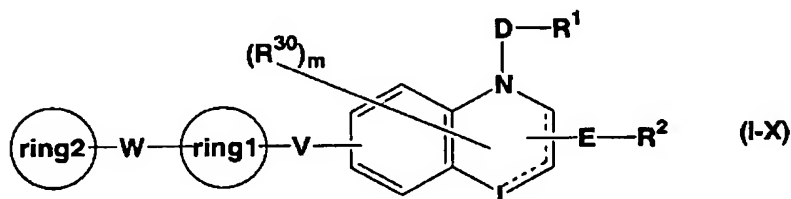
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)であり、より好ましくは、一般式(I-b)

[化29]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物であり、さらに好ましくは一般式(I-X)

[化30]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物である。一般式(I-X)において、 R^{30} は水素原子又は置換基(前記環Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」と同じ意味を表す。)を表す。 R^{30} として好ましくは、水素原子、水酸基、1-3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、アミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子である。

[0060] 本発明において、一般式(I)で示される好ましい化合物としては例えば、(1)4-(3-カルボキシプロピル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、(2)4-(3-カルボキシプロピル)-8-(((2E)-3-[4-(4-フェニルブチル)フェニル]-2-プロペノイル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、(3)4-[8-{[4-(4-フェ

ニルプトキシ)ベンゾイル]アミノ}-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-4
 H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル]ブタン酸、(4) 4-(3-カルボキシプロピル)-8
 -{[4-(4-フェニルプトキシ)ベンジル]アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオ
 キサジン-2-カルボン酸、(5) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-{(E)-2-[4-(4-フ
 エニルプトキシ)フェニル]ビニル}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-
 カルボン酸、(6) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-{2-[4-(4-フェニルプトキシ)フェ
 ニル]エチル}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、(7) (2
 S)-4-(3-カルボキシプロピル)-8-{[4-(4-フェニルプトキシ)ベンゾイル]アミノ}
 -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、(8) (2R)-4-(3-カ
 ルボキシプロピル)-8-{[4-(4-フェニルプトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3, 4-ジヒド
 ロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、(9) 4-(3-カルボキシプロピル)-
 8-({4-[2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3
 , 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、(10) 4-(3-カルボキシ
 プロピル)-8-({4-[5-フェニルペンチル]オキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒド
 ロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、(11) 4-(3-カルボキシプロピル)-
 8-({4-[7-フェニルヘプチル]オキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-
 1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、(12) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-
 -[4-メチルペンチル]オキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベン
 ゾオキサジン-2-カルボン酸、(13) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-{[4-(4-フェ
 ノキシプトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-
 カルボン酸、(14) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[3-(2, 3-ジヒドロ-1H-
 インデン-2-イル)プロポキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベン
 ゾオキサジン-2-カルボン酸、(15) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[4-(4-フ
 ルオロフェニル)プトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベン
 ゾオキサジン-2-カルボン酸、(16) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[4-(2-メチル
 フェノキシ)プトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジ
 ン-2-カルボン酸、(17) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[4-(2-フルオロフ
 エノキシ)プトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-

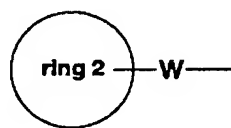
2-カルボン酸、(18) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[4-(2-クロロフェノキシ)ブトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、(19) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-[(4-{4-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ブトキシ}ベンゾイル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、(20) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[3-(2-メチルフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、(21) 4-(2-({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)-8-{{4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル}アミノ}-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸、(22) 4-(2-{{[(メチルスルホニル)アミノ]カルボニル}-8-{{4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル}アミノ}-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸、(23) 4-(2-{{[(ベンジルスルホニル)アミノ]カルボニル}-8-{{4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル}アミノ}-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸、(24) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-[4-(4-フェノキシブトキシ)フェニル]ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、(25) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-[4-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメトキシ)フェニル]ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、(26) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)プロポキシ]フェニル}ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、(27) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[4-(5-フェノキシペンチル)オキシ]フェニル}ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、(28) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[4-(4-メトキシフェノキシ)ブトキシ]フェニル}ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、(29) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロポキシ]フェニル}ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、(30) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-[4-(3-フェノキシプロポキシ)フェニル]ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、(31) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロポキシ]フェニル

}ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、(32) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-{2-[4-(4-フェノキシプロキシ)フェニル]エチル}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、(33) 4-[8-{2-[4-(4-フェニルプロキシ)フェニル]エチル}-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル]ブタン酸、(34) 4-[8-{(E)-2-[4-(4-フェニルプロキシ)フェニル]ビニル}-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル]ブタン酸、(35) 4-(2-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-8-{[4-(4-フェニルプロキシ)ベンゾイル]アミノ}-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸、(36) 4-(2-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-8-{(E)-2-[4-(4-フェニルプロキシ)フェニル]ビニル}-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸、(37) 4-オキソ-4-(8-((4-(4-フェニルプロキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸及び(38) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((4-(4-フェニルプロキシ)ベンジル)オキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸が挙げられる。

[0061] これらに加えて本発明の好ましい化合物として、表1～表57に示す化合物、実施例中に示す化合物、及びそれらの塩、もしくはそれらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグが挙げられる。

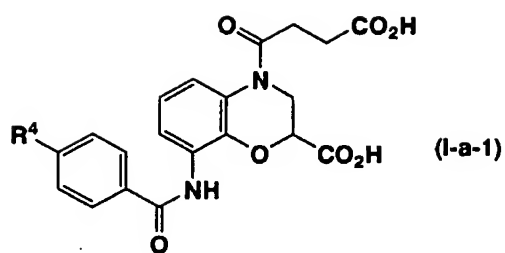
表中、R⁴は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、又は

[化31]



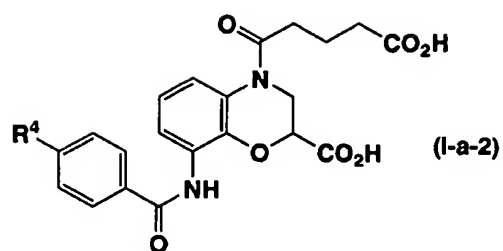
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)を表す。

[0062] [表1]



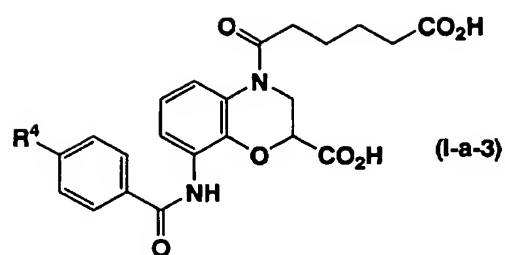
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0063] [表2]



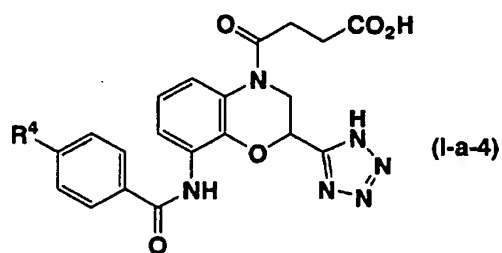
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

























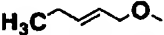


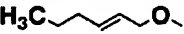





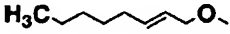




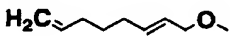
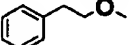
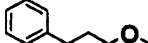
[0064] [表3]



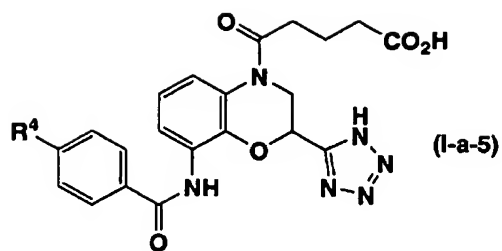
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

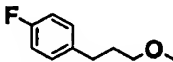
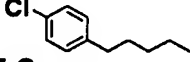
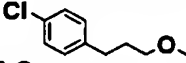
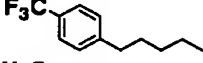
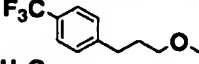
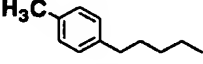
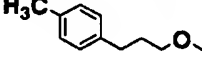
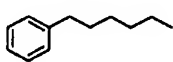
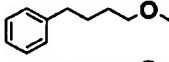
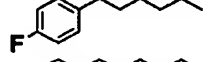
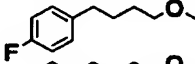
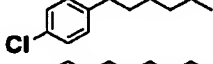
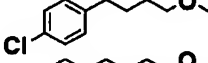
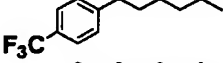
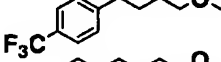
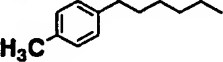
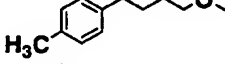
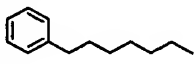
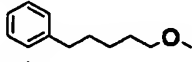
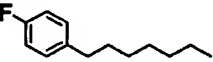

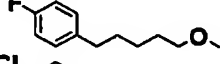
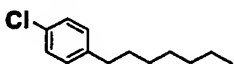

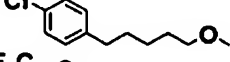
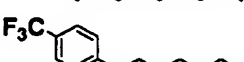

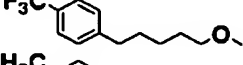
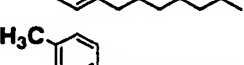

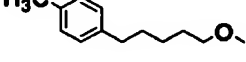

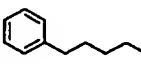

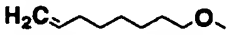
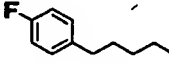
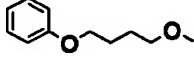

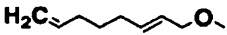
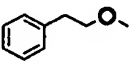
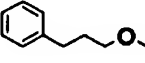
[0065] [表4]



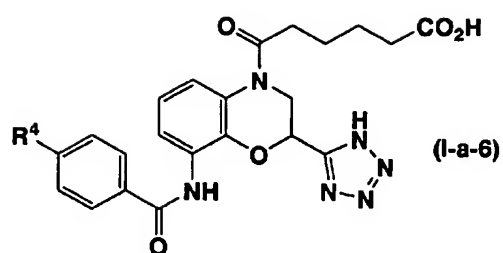
R ⁴		R ⁴		R ⁴	
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ ⁻	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ ⁻	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ ⁻	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ ⁻	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ ⁻	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ ⁻	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O ⁻	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O ⁻	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O ⁻	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O ⁻	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O ⁻	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O ⁻	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0066] [表5]



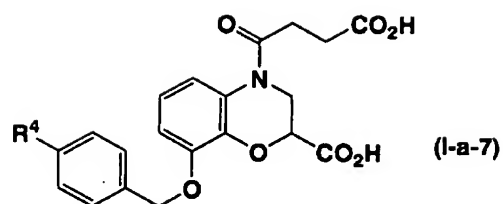
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ ⁻				
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ ⁻	23		39	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ ⁻	24		40	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ ⁻	25		41	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ ⁻	26		42	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ ⁻				
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O ⁻	27		43	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O ⁻	28		44	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O ⁻	29		45	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O ⁻	30		46	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O ⁻	31		47	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O ⁻	32		48	
13		33		49	
14		34		50	
15		35		51	
16		36			
17		37		52	
18		38		53	
19					
20					
21					
22					

[0067] [表6]

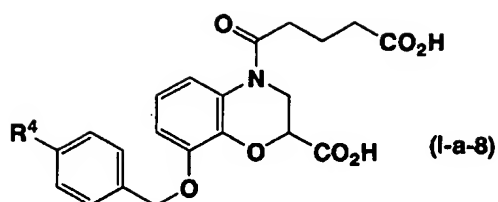


	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0068] [表7]

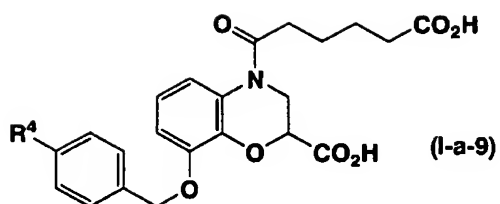


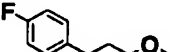
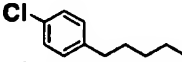
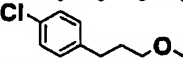
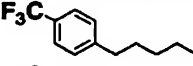
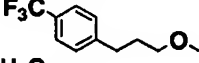
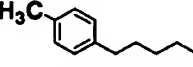
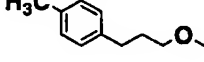
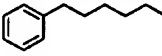
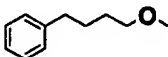
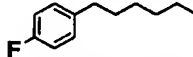
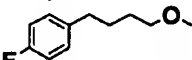
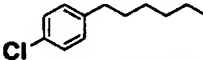
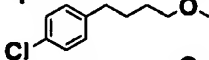
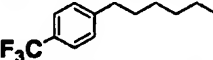
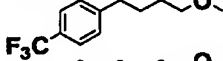
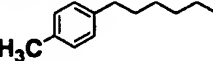
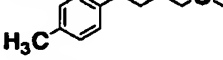
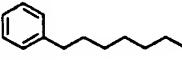
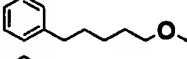
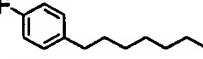
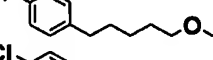
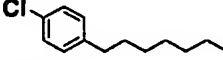
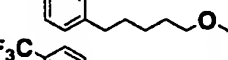
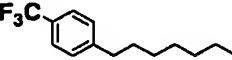

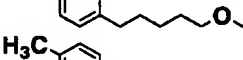
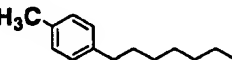
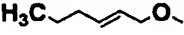
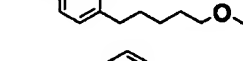
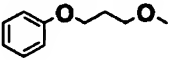

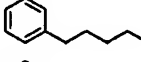
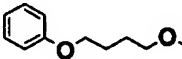

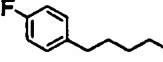


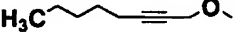
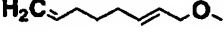
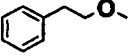
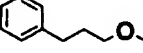
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ ⁻	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ ⁻	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ ⁻	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ ⁻	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ ⁻	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ ⁻	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O ⁻	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O ⁻	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O ⁻	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O ⁻	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O ⁻	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O ⁻	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					



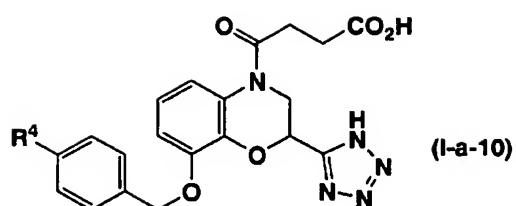
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0070] [表9]



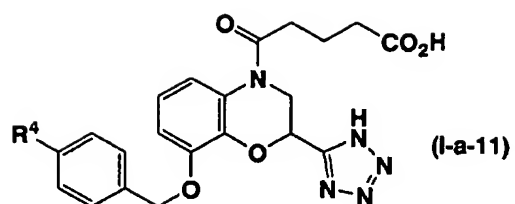
R ⁴		R ⁴		R ⁴	
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ ⁻	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ ⁻	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ ⁻	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ ⁻	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ ⁻	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ ⁻	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O ⁻	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O ⁻	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O ⁻	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O ⁻	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O ⁻	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O ⁻	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					


































[0071] [表10]



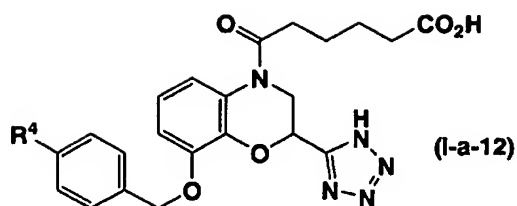
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0072] [表11]



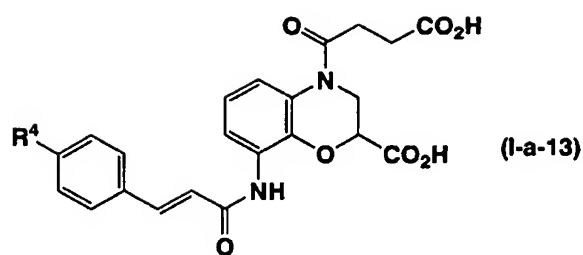
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23	F-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-	39	Cl-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24	Cl-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-	40	F ₃ C-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25	F ₃ C-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-	41	H ₃ C-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26	H ₃ C-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-	42	 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27	 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-	43	F-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28	F-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-	44	Cl-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29	Cl-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-	45	F ₃ C-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30	F ₃ C-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-	46	H ₃ C-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31	H ₃ C-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-	47	 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32	 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-	48	F-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33	F-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-	49	Cl-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34	Cl-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-	50	F ₃ C-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
13	H ₃ C-CH=CH-O-	35	F ₃ C-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-	51	H ₃ C-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
14	H ₃ C-CH ₂ -CH=CH-O-	36	H ₃ C-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-	52	 -O-CH ₂ -CH ₂ -O-
15	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -CH=CH-O-	37	 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	53	 -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O-
16	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH=CH-O-	38	F-  -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		
17	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH=CH-O-				
18	H ₂ C=CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O-				
19	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C≡C-O-				
20	H ₂ C=CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH=CH-O-				
21	 -CH ₂ -O-				
22	 -CH ₂ CH ₂ -O-				

[0073] [表12]



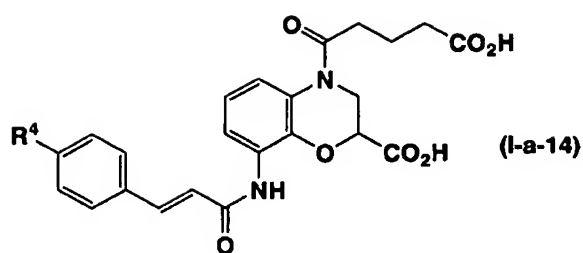
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

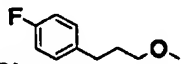
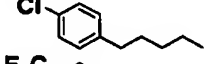
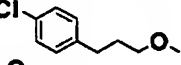
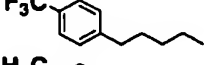
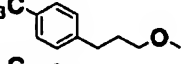
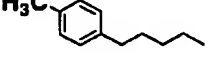
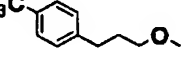
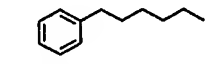
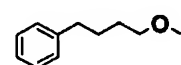
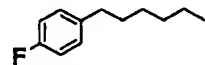
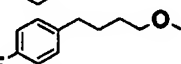
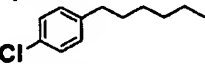
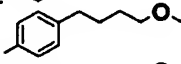
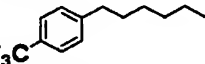
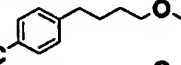
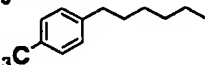
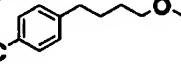
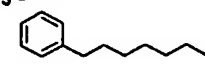
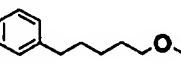
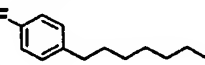
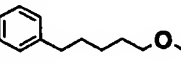
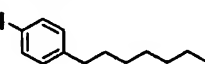
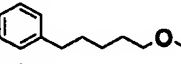
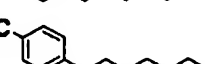
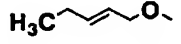
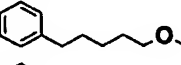
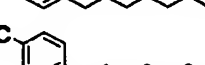
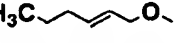
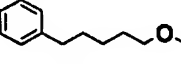
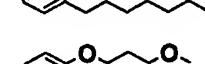
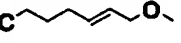
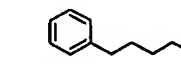


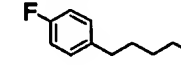


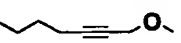
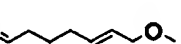
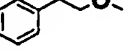
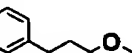
[0074] [表13]



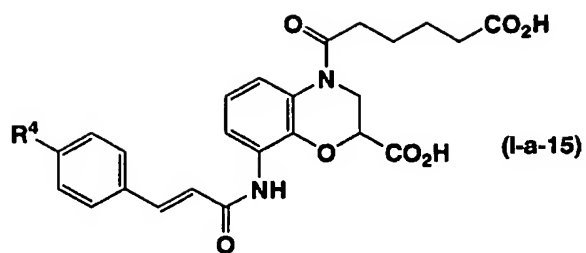
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0075] [表14]



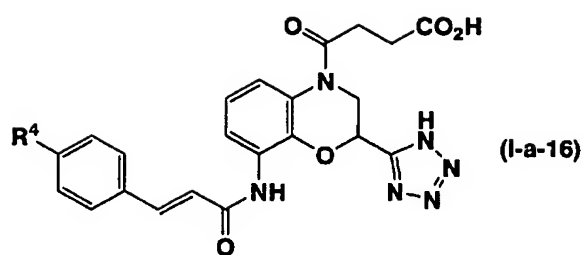
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23	F-  -O-	39	Cl-  -
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24	Cl-  -O-	40	F ₃ C-  -
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25	F ₃ C-  -O-	41	H ₃ C-  -
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26	H ₃ C-  -O-	42	 -
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27	 -O-	43	F-  -
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28	F-  -O-	44	Cl-  -
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29	Cl-  -O-	45	F ₃ C-  -
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30	F ₃ C-  -O-	46	H ₃ C-  -
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31	H ₃ C-  -O-	47	 -
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32	 -O-	48	F-  -
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33	F-  -O-	49	Cl-  -
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34	Cl-  -O-	50	F ₃ C-  -
13	H ₃ C-  -O-	35	F ₃ C-  -O-	51	H ₃ C-  -
14	H ₃ C-  -O-	36	H ₃ C-  -O-	52	 -O-CH ₂ -O-
15	H ₃ C-  -O-	37	 -O-	53	 -O-CH ₂ -O-
16	H ₃ C-  -O-	38	F-  -O-		
17	H ₃ C-  -O-				
18	H ₂ C-  -O-				
19	H ₃ C-  -O-				
20	H ₂ C-  -O-				
21	 -O-				
22	 -O-				

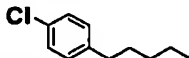
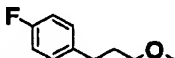
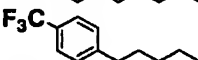
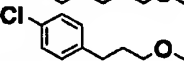
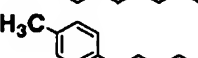
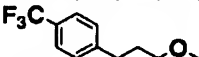
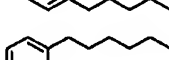
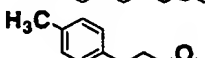
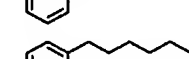
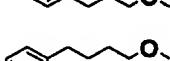
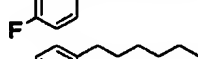
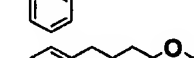
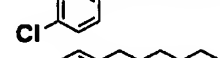
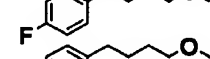
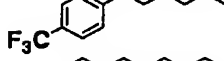
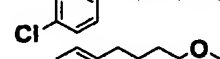
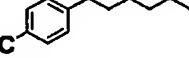
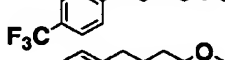
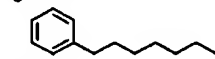
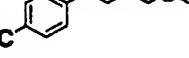
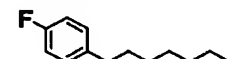
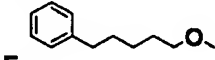


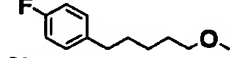
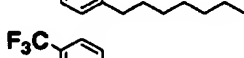

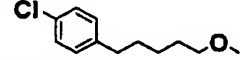
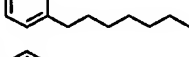

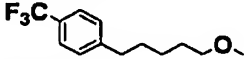
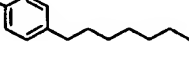

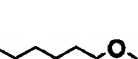

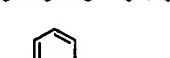



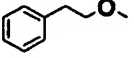
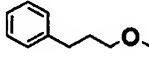
[0076] [表15]



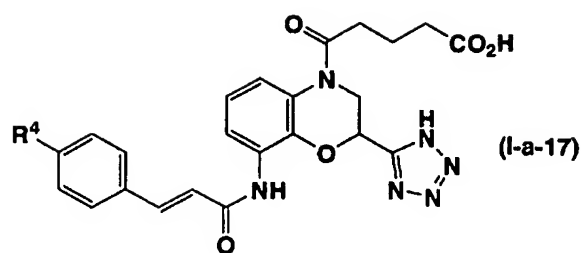
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

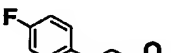
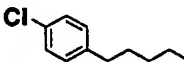
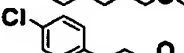
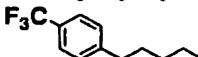
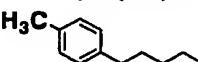
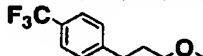
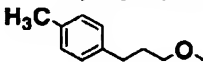
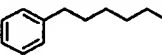
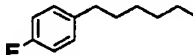
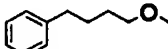
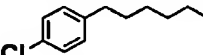
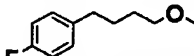
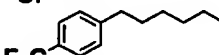
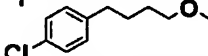
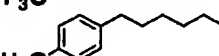
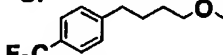
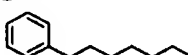
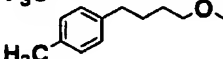
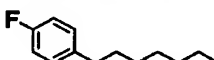
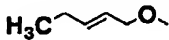
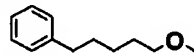
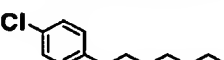
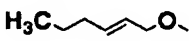
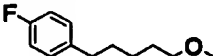
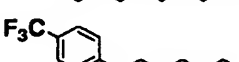


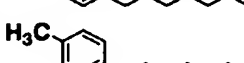

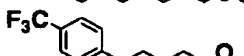

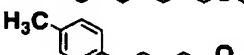
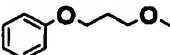
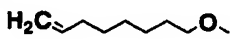
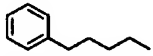
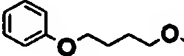

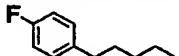
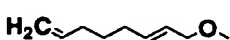
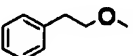
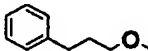
[0077] [表16]



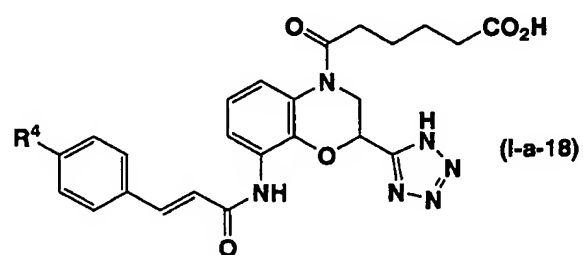
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ ⁻			39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ ⁻	23		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ ⁻	24		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ ⁻	25		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ ⁻	26		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ ⁻	27		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O ⁻	28		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O ⁻	29		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O ⁻	30		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O ⁻	31		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O ⁻	32		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O ⁻	33		50	
13		34		51	
14		35		52	
15		36		53	
16		37			
17		38			
18					
19					
20					
21					
22					

[0078] [表17]



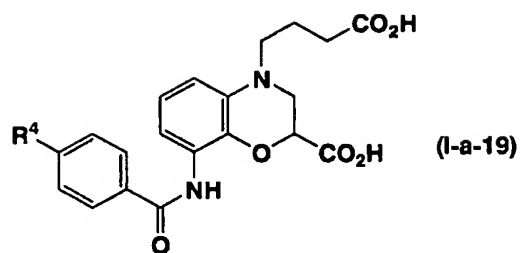
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ ⁻				
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ ⁻	23		39	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ ⁻	24		40	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ ⁻			41	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ ⁻	25			
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ ⁻	26		42	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O ⁻			43	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O ⁻	27		44	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O ⁻	28		45	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O ⁻	29		46	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O ⁻	30		47	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O ⁻	31		48	
13		32		49	
14		33		50	
15		34		51	
16		35			
17		36		52	
18		37		53	
19		38			
20					
21					
22					

[0079] [表18]



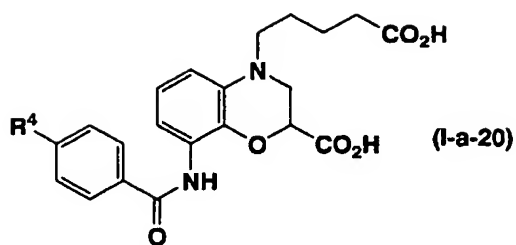
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0080] [表19]



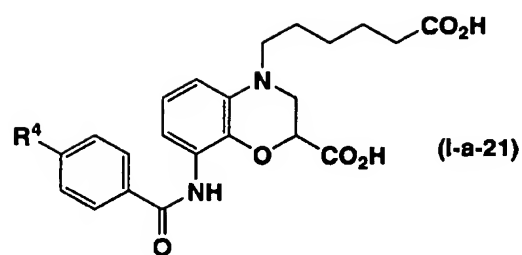
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0081] [表20]



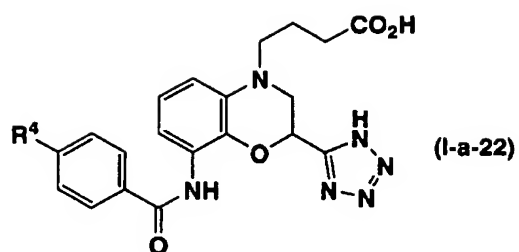
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0082] [表21]



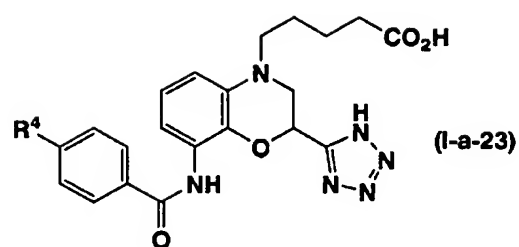
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

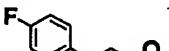
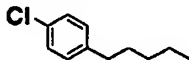
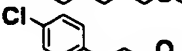
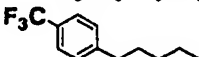
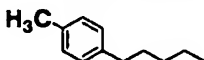
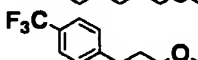
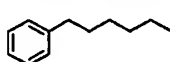
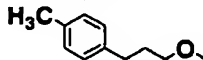
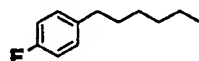
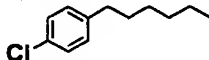
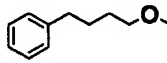
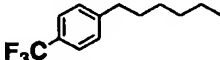
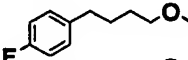
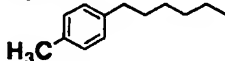
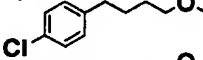
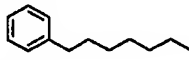
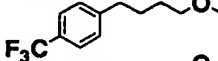
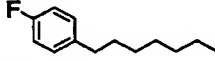
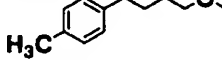
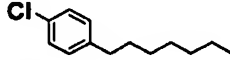

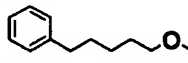
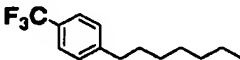
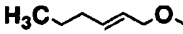
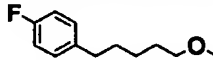
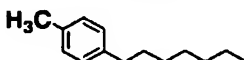

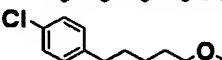
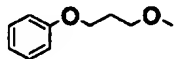
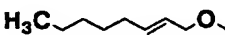
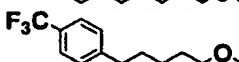
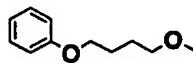

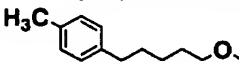

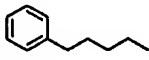

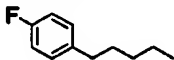
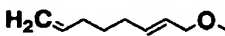
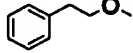
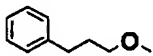
[0083] [表22]



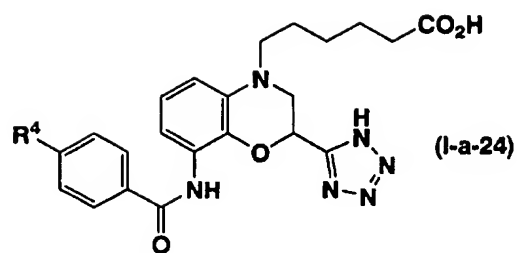
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0084] [表23]



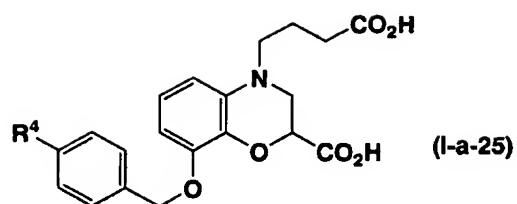
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ ⁺				
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ ⁺	23		39	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ ⁺	24		40	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ ⁺			41	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ ⁺	25		42	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ ⁺	26		43	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O ⁻			44	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O ⁻	27		45	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O ⁻	28		46	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O ⁻	29		47	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O ⁻	30		48	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O ⁻	31		49	
13		32		50	
14		33		51	
15		34		52	
16		35		53	
17		36			
18		37			
19		38			
20					
21					
22					

[0085] [表24]



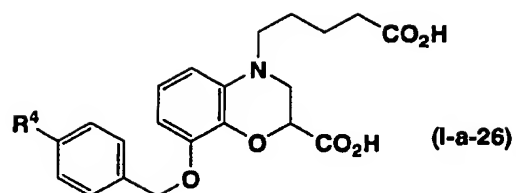
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

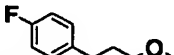
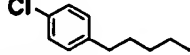
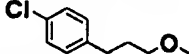
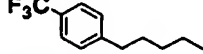
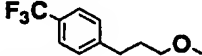
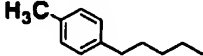
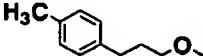
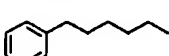
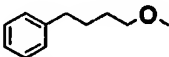
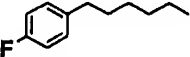
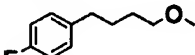
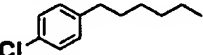
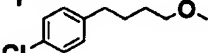
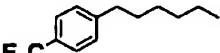
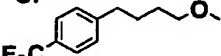
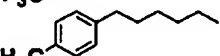
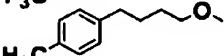

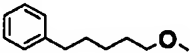

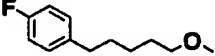

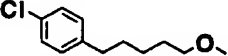
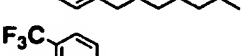

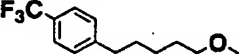
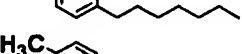
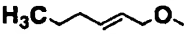
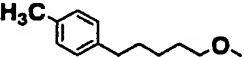
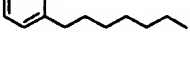

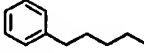


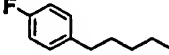


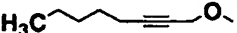

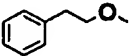
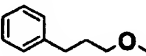
[0086] [表25]



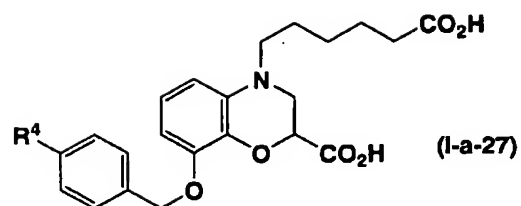
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0087] [表26]

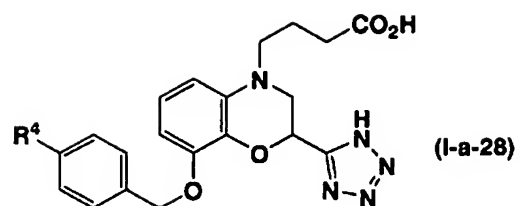


R ⁴		R ⁴		R ⁴	
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ ⁺	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ ⁺	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ ⁺	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ ⁺	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ ⁺	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ ⁺	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O ⁻	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O ⁻	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O ⁻	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O ⁻	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O ⁻	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O ⁻	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0088] [表27]

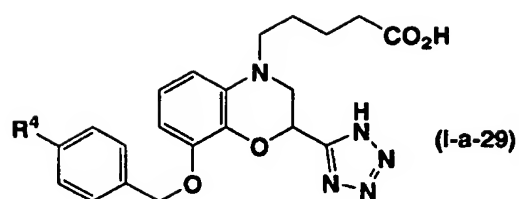


	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -			39	Cl-
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	23	F-	40	F ₃ C-
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	24	Cl-	41	H ₃ C-
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	25	F ₃ C-	42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	26	H ₃ C-	43	F-
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	27		44	Cl-
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	28	F-	45	F ₃ C-
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	29	Cl-	46	H ₃ C-
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	30	F ₃ C-	47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	31	H ₃ C-	48	F-
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	32		49	Cl-
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	33	F-	50	F ₃ C-
13	H ₃ C-	34	Cl-	51	H ₃ C-
14	H ₃ C-	35	F ₃ C-	52	
15	H ₃ C-	36	H ₃ C-	53	
16	H ₃ C-	37			
17	H ₃ C-	38	F-		
18	H ₂ C-				
19	H ₃ C-				
20	H ₂ C-				
21					
22					



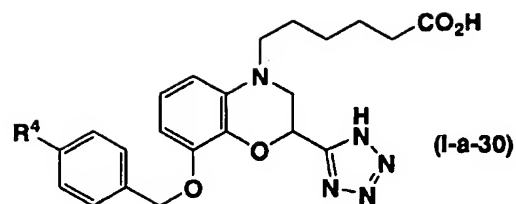
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0090] [表29]



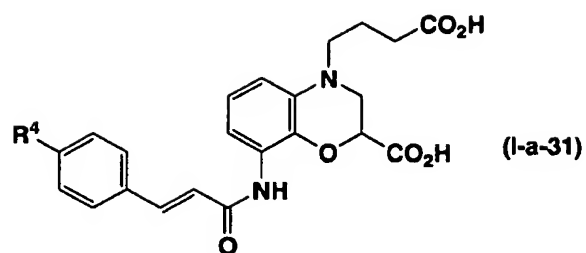
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

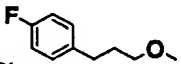
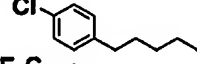
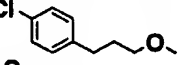
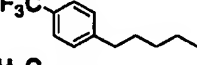
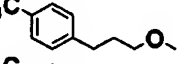
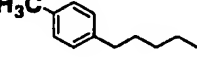
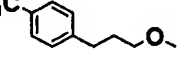
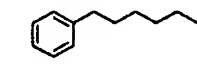
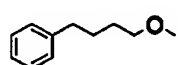
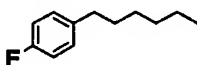
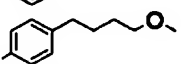
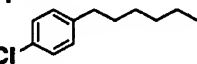
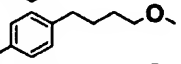
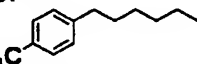
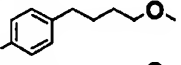
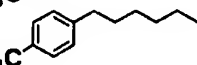
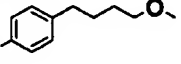
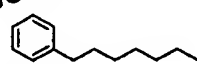
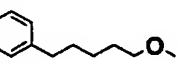
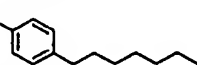
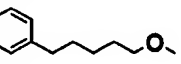
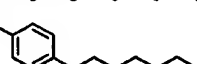
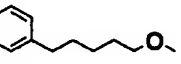
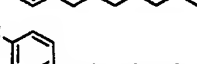

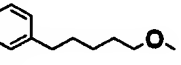
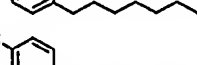

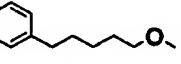
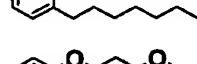

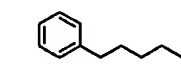
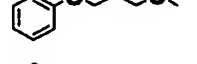

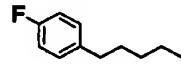
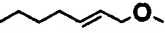

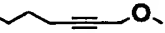

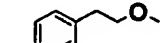
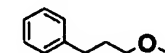
[0091] [表30]



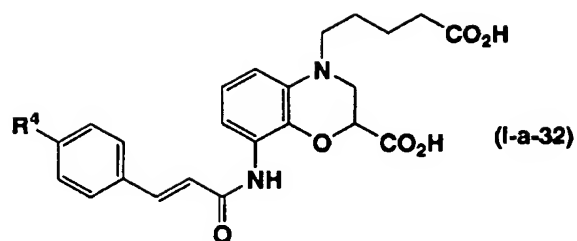
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0092] [表31]



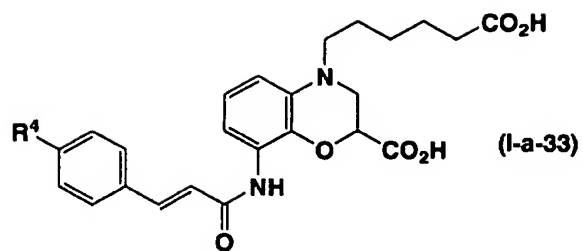
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0093] [表32]



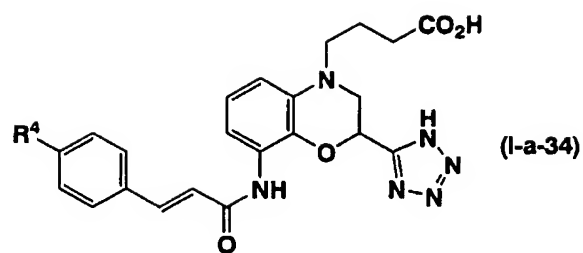
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0094] [表33]



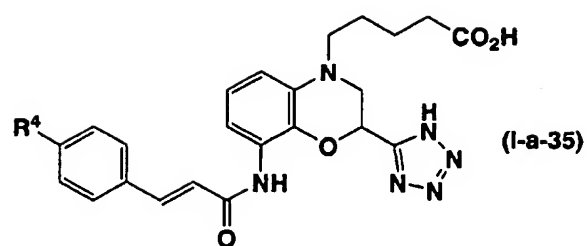
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0095] [表34]



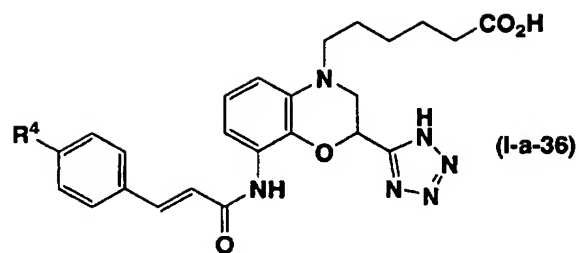
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉			39	Cl-phenyl
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	23	F-phenyl	40	F ₃ C-phenyl
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	24	Cl-phenyl	41	H ₃ C-phenyl
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	25	F ₃ C-phenyl	42	phenyl
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	26	H ₃ C-phenyl	43	F-phenyl
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	27	phenyl	44	Cl-phenyl
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O	28	F-phenyl	45	F ₃ C-phenyl
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O	29	Cl-phenyl	46	H ₃ C-phenyl
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O	30	F ₃ C-phenyl	47	phenyl
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O	31	H ₃ C-phenyl	48	F-phenyl
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O	32	phenyl	49	Cl-phenyl
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O	33	F-phenyl	50	F ₃ C-phenyl
13	H ₃ C-CH=CH-O	34	Cl-phenyl	51	H ₃ C-phenyl
14	H ₃ C-CH ₂ -CH=CH-O	35	F ₃ C-phenyl	52	phenyl-O-CH ₂ -CH ₂ -O
15	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -CH=CH-O	36	H ₃ C-phenyl	53	phenyl-O-CH ₂ -CH ₂ -O
16	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH=CH-O	37	phenyl		
17	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH=CH-O	38	F-phenyl		
18	H ₂ C=CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O				
19	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -C≡C-O				
20	H ₂ C=CH-CH ₂ -CH ₂ -CH=CH-O				
21	phenyl-CH ₂ -O				
22	phenyl-CH ₂ -CH ₂ -O				

[0096] [表35]

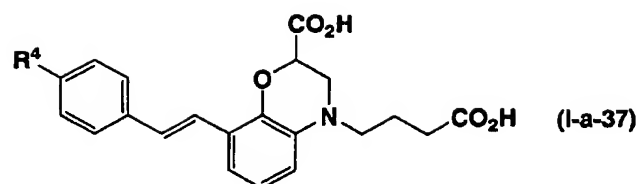


	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0097] [表36]

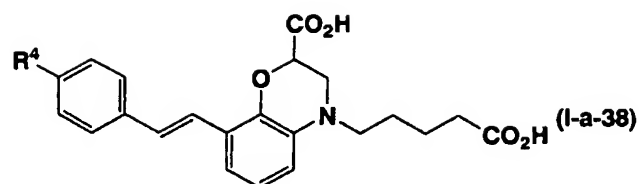


	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					



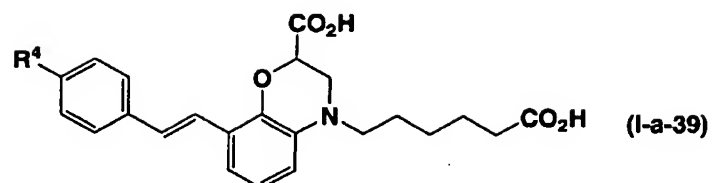
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0099] [表38]



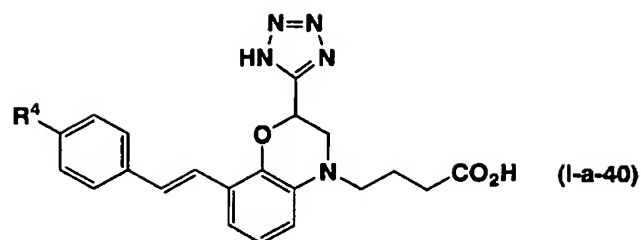
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0100] [表39]



	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					





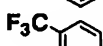

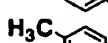





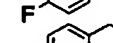
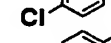
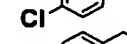
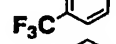
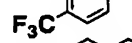



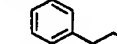
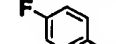
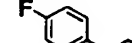
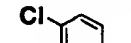
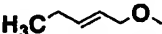
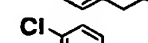

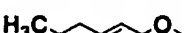
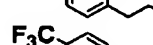












[0101] [表40]



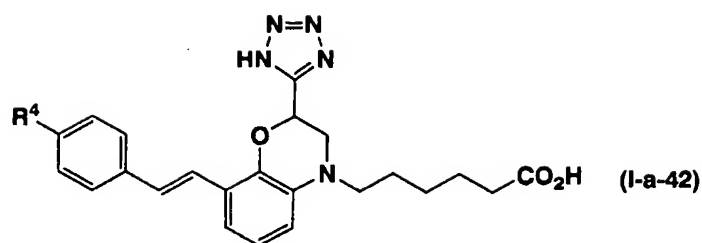
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0102] [表41]



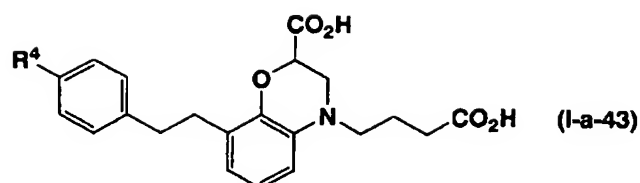
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ ⁻	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ ⁻	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ ⁻	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ ⁻	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ ⁻	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ ⁻	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O ⁻	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O ⁻	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O ⁻	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O ⁻	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O ⁻	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O ⁻	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0103] [表42]



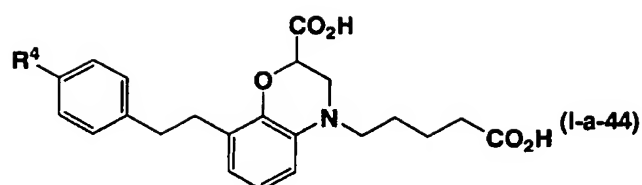
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0104] [表43]



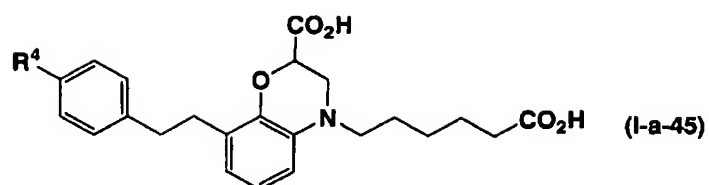
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0105] [表44]



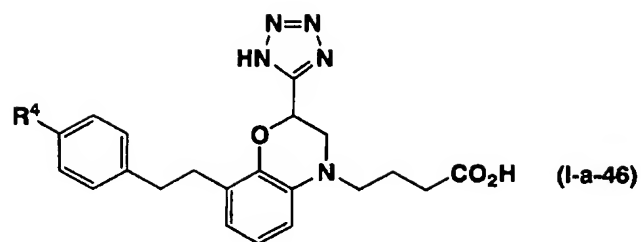
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0106] [表45]



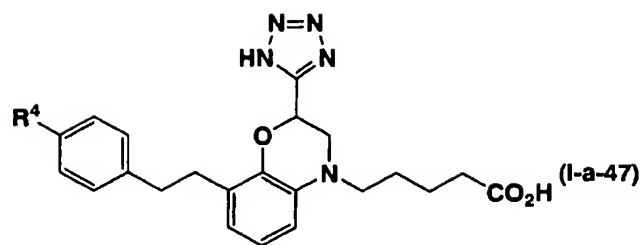
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0107] [表46]



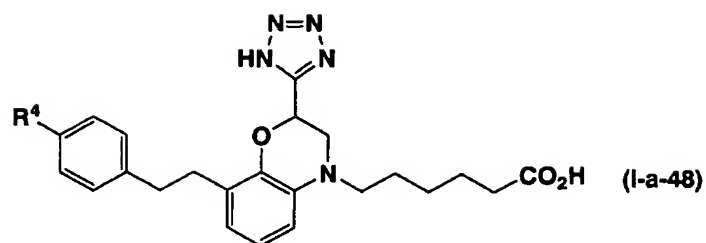
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					





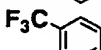

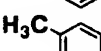





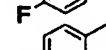

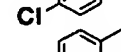

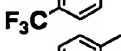



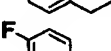
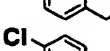
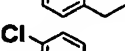
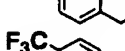
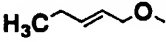
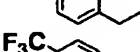
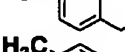
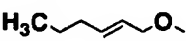
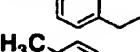




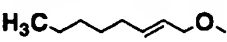


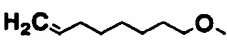


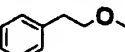
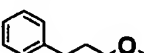
[0108] [表47]



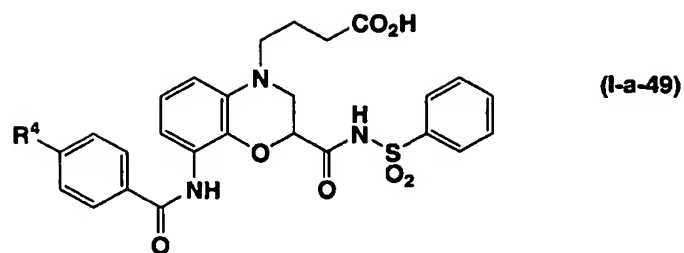
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

























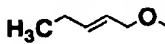


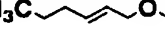


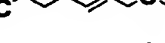




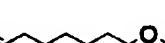

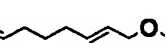
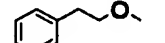
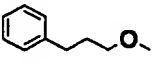
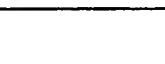
[0109] [表48]



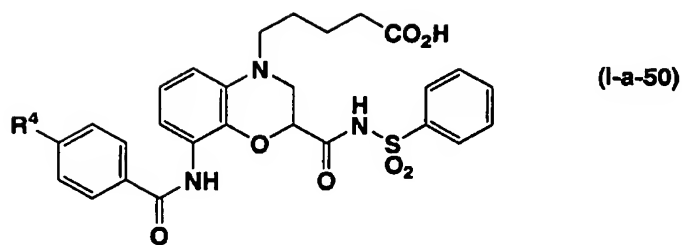
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ ⁻	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ ⁻	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ ⁻	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ ⁻	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ ⁻	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ ⁻	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O ⁻	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O ⁻	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O ⁻	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O ⁻	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O ⁻	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O ⁻	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0110] [表49]



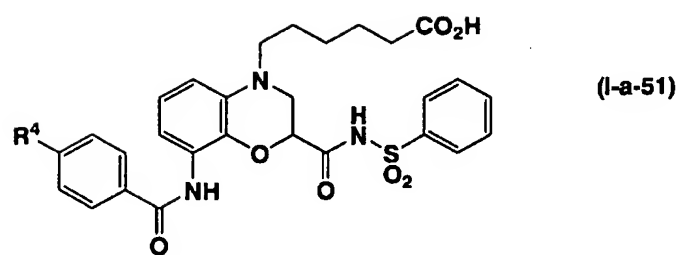
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23	F-  -O-	39	Cl-  -
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24	Cl-  -O-	40	F ₃ C-  -
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25	F ₃ C-  -O-	41	H ₃ C-  -
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26	H ₃ C-  -O-	42	 -
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27	 -O-	43	F-  -
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28	F-  -O-	44	Cl-  -
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29	Cl-  -O-	45	F ₃ C-  -
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30	F ₃ C-  -O-	46	H ₃ C-  -
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31	H ₃ C-  -O-	47	 -
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32	 -O-	48	F-  -
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33	F-  -O-	49	Cl-  -
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34	Cl-  -O-	50	F ₃ C-  -
13	H ₃ C-  -O-	35	F ₃ C-  -O-	51	H ₃ C-  -
14	H ₃ C-  -O-	36	H ₃ C-  -O-	52	 -O-CH ₂ -O-
15	H ₃ C-  -O-	37	 -O-	53	 -O-CH ₂ -O-
16	H ₃ C-  -O-	38	F-  -O-		
17	H ₃ C-  -O-				
18	H ₂ C-  -O-				
19	H ₃ C-  -O-				
20	H ₂ C-  -O-				
21	 -O-				
22	 -O-				

[0111] [表50]



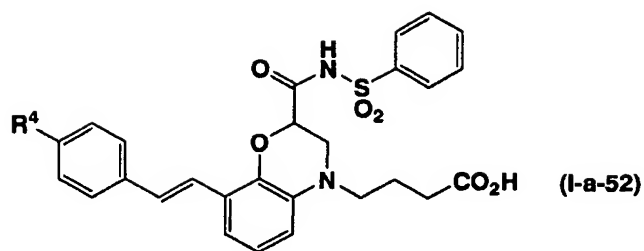
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0112] [表51]



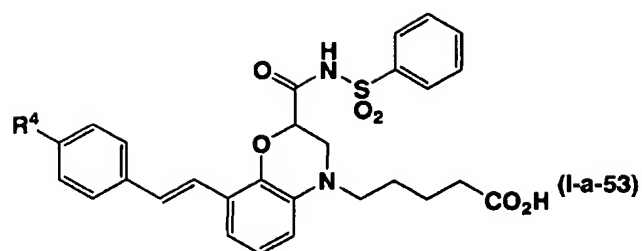
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0113] [表52]



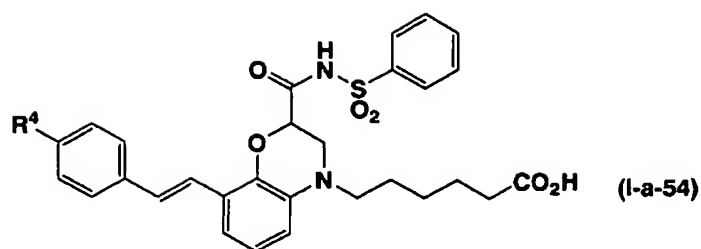
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0114] [表53]



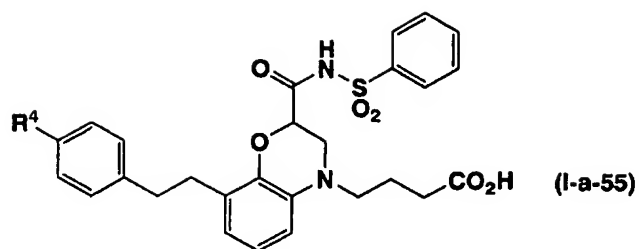
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0115] [表54]



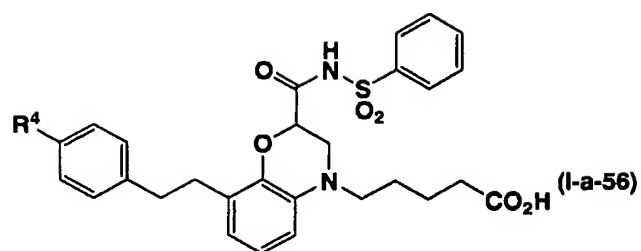
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0116] [表55]



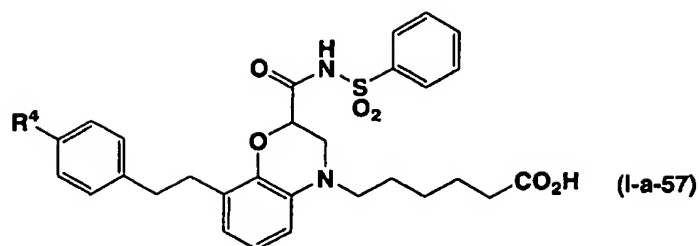
	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0117] [表56]



	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23		39	
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24		40	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25		41	
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26		42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28		44	
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29		45	
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30		46	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31		47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33		49	
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34		50	
13		35		51	
14		36		52	
15		37		53	
16		38			
17					
18					
19					
20					
21					
22					

[0118] [表57]



	R ⁴		R ⁴		R ⁴
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	23	F-	39	Cl-
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	24	Cl-	40	F ₃ C-
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	25	F ₃ C-	41	H ₃ C-
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -	26	H ₃ C-	42	
5	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -	27		43	F-
6	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -	28	F-	44	Cl-
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -O-	29	Cl-	45	F ₃ C-
8	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -O-	30	F ₃ C-	46	H ₃ C-
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -O-	31	H ₃ C-	47	
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -O-	32		48	F-
11	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -O-	33	F-	49	Cl-
12	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -O-	34	Cl-	50	F ₃ C-
13	H ₃ C-	35	F ₃ C-	51	H ₃ C-
14	H ₃ C-	36	H ₃ C-	52	
15	H ₃ C-	37		53	
16	H ₃ C-	38	F-		
17	H ₃ C-				
18	H ₂ C-				
19	H ₃ C-				
20	H ₂ C-				
21					
22					

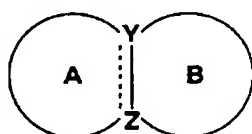
[0119] [本発明化合物の製造方法]

一般式(I)で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば、コンプレヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformati

ons: A Guide to Functional Group Preparations, 第2版) (Richard C. Larock 著, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載された方法等を適宜改良した、例えば、以下に示す方法又は実施例に示す方法を組み合わせることによって製造することができる。なお、以下各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式(I)の薬学的に許容される塩として記載されたものを用いることができる。なお、以下各製造方法において、原料化合物は塩として用いてよい。このような塩としては、前記した一般式(I)の塩として記載されたものが用いられる。

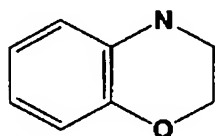
a) 一般式(I)で示される化合物のうち、

[化32]



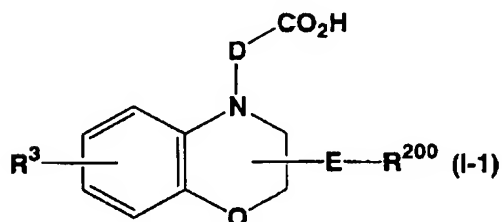
が

[化33]



で示される環であり、 R^1 がカルボキシル基を表し、 R^2 がカルボキシル基又は5-テトラゾリル基を表す化合物、すなわち一般式(I-1)

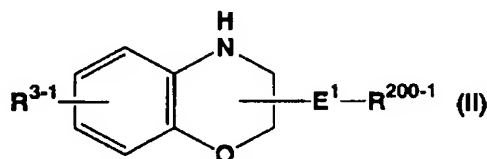
[化34]



(式中、 R^{200} はカルボキシル基又は5-テトラゾリル基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

一般式(I-1)で示される化合物は、一般式(II)

[化35]



(式中、 R^{200-1} は、保護基によって保護されたカルボキシ基又は5-テトラゾリル基を表し、 R^{3-1} 及び E^1 は、 R^3 及び E と同じ意味を表すが、 R^{3-1} 及び E^1 によって表される基に含まれるカルボキシ基、水酸基、アミノ基又はメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物と、一般式(III)

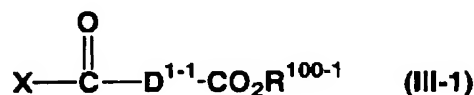
[化36]



(式中、 X は脱離基(例えば、ハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基、オキシ基等)を表し、 R^{100-1} はカルボキシ基の保護基を表し、 D^1 は、 D と同じ意味を表すが、 R^{3-1} 及び E^1 によって表される基に含まれるカルボキシ基、水酸基、アミノ基又はメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

[0120] 一般式(III)で示される化合物のうち、 $X-D^1$ 基が活性アシル基である化合物、すなわち一般式(III-1)

[化37]



(式中、 D^{1-1} は主鎖の原子数1-7のスペーサーを表すが、 R^{3-1} 及び E^1 によって表される基に含まれるカルボキシ基、水酸基、アミノ基又はメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表す。)で

示される化合物と、一般式(II)で示される化合物との反応は、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等)中又は無溶媒で、酸ハライド化剤(オキザリルクロライド、チオニルクロライド等)と約-20℃〜還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、アミンと有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル等)中、約0〜40℃の温度で反応させることにより行われる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒(ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等)中、相間移動触媒(テトラブチルアンモニウムクロライド、トリエチルベンジルアンモニウムクロライド、トリ-n-オクチルメチルアンモニウムクロリド、トリメチルデシルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩等)の存在下又は非存在下、アルカリ水溶液(重曹水又は水酸化ナトリウム溶液等)を用いて、アミンと約0〜40℃で反応させることにより行うこともできる。

[0121] (2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中又は無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、酸ハライド(ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等)、又は酸誘導体(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、約0〜40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、アミンと約0〜40℃で反応させることにより行われる。

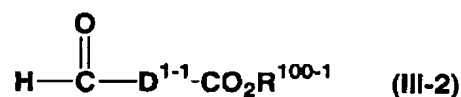
[0122] (3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、

又は無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下又は非存在下、縮合剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DC C)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA)等)を用い、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)を用いるか用いないで、約0〜40℃で反応させることにより行われる。

[0123] これら(1)、(2)及び(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行うことが望ましい。

一般式(III)で示される化合物のうち、X-D¹基がホルミル基を有する化合物、すなわち一般式(III-2)

[化38]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物と、一般式(II)で示される化合物との反応は、例えば、有機溶媒(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸、メタノール、エタノール又はこれらの混合物等)中、還元剤(水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、ジイソブチルアルミニウムヒドリド等)の存在下、約0〜40℃の温度で行うか、又は溶媒[エーテル系(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸又はそれらの2以上の混合溶媒等]中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧又は加圧下の水素雰囲気下、約0〜200℃の温度で行われる。

[0124] カルボキシル基、水酸基、アミノ基、メルカプト基又はテトラゾリル基の保護基の脱

保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

[0125] これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒(メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)又は炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、約0〜40℃の温度で行われる。

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等)中、有機酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等)、又は無機酸(塩酸、硫酸等)もしくはこれらの混合物(臭化水素/酢酸等)中、2, 2, 2-トリフルオロエタノールの存在下又は非存在下、約0〜100℃の温度で行われる。

[0126] (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒[エーテル系(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸又はそれらの2以上の混合溶媒等]中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧又は加圧下の水素雰囲気下又はギ酸アンモニウム存在下、約0〜200℃の温度で行われる。

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒(テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、約0〜40℃の

温度で行われる。

- [0127] (5)金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒(酢酸、pH約4.2〜7.2の緩衝液又はそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、約0〜40℃の温度で行われる。

(6)金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等)、水又はそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等)及び/又は有機酸塩(2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(トリフェニルホスフィン等)の存在下又は非存在下、金属錯体(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)又は塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、約0〜40℃の温度で行われる。

- [0128] また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行うことができる。

カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、tert-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(Bn)基、フェナシル基、p-メトキシベンジル基、トリチル基、2-クロロトリチル基又はそれらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メキシエトキシメチル(MEM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TES)基、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、tert-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基又は2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)基等が挙げられる。

- [0129] アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカ

ルボニル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル(Bpoc)基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル(Bn)基、p-メトキシベンジル基又はベンジルオキシメチル(BOM)基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基等が挙げられる。

メルカプト基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メキシメチル(MOM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、ジフェニルメチル基、アセチル(Ac)基が挙げられる。

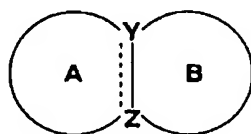
[0130] テトラゾリル基の保護基としては、例えば、tert-ブチル基、メチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル(Bpoc)基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル(Bn)基、 α 、 α -ジメチルベンジル基、トリチル基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル(BOM)基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TES)基又は2-シアノエチル基等が挙げられる。

[0131] カルボキシル基、水酸基、アミノ基、メルカプト基又はテトラゾリル基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

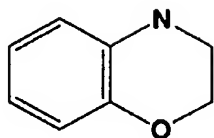
b) 一般式(I)で示される化合物のうち、

[化39]



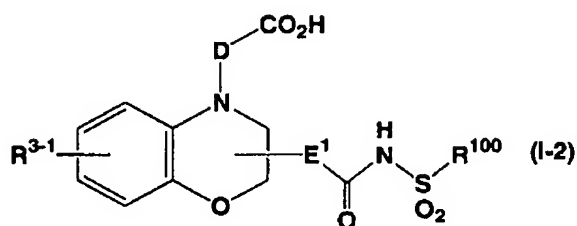
が

[化40]



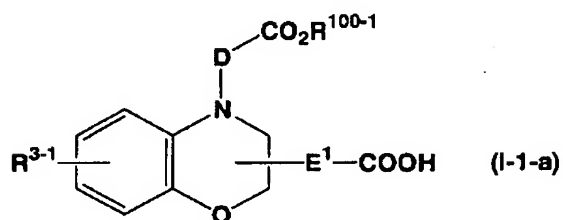
で示される環であり、 R^1 がカルボキシル基であり、 R^2 が $-\text{CONHSO}_2R^{100}$ である化合物、すなわち一般式(I-2)

[化41]



(式中、 R^{100} は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物は、一般式(I-1)で示される化合物のうち R^{200} がカルボキシル基である化合物、すなわち一般式(I-1-a)

[化42]

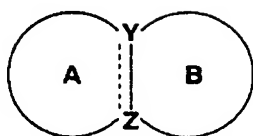


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物と $\text{H}_2\text{NSO}_2R^{200}$ で示される化合物をアミド化反応に付し、引き続きカルボン酸の保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

[0132] アミド化反応及びカルボン酸の保護基の脱保護反応は公知であり、例えば、前記と同じ方法で行うことができる。

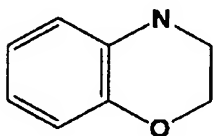
c) 一般式(I)で示される化合物のうち、

[化43]



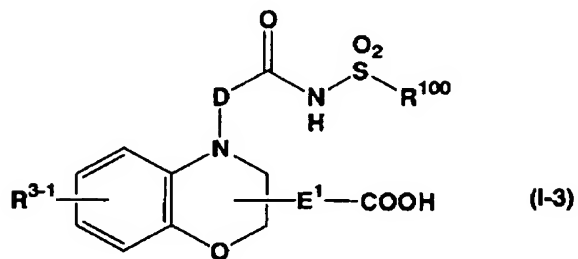
が

[化44]



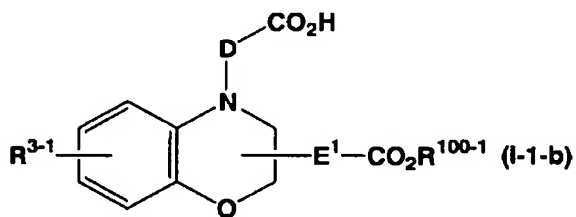
で示される環であり、 R^1 が $-\text{CONHSO}_2\text{R}^{100}$ であり、 R^2 がカルボキシル基である化合物、すなわち一般式(I-3)

[化45]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物は、一般式(I-1)で示される化合物のうち R^1 がカルボキシル基であり、 R^2 が $\text{CO}_2\text{R}^{100-1}$ である化合物、すなわち一般式(I-1-b)

[化46]



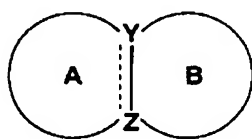
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物と $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{R}^{200}$ で示される化合物をアミド化反応に付し、引き続きカルボン酸の保護基の脱保護反

応に付することによって製造することができる。

[0133] アミド化反応及びカルボン酸の保護基の脱保護反応は公知であり、例えば、前記と同じ方法で行うことができる。

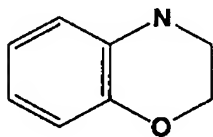
d) 一般式(I)で示される化合物のうち、

[化47]



が

[化48]



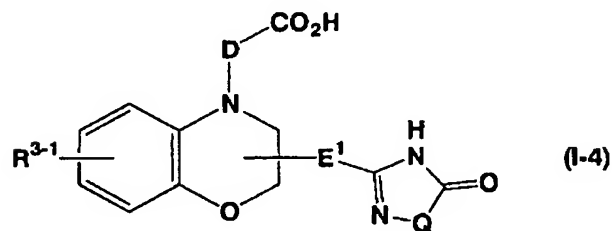
で示される環であり、 R^1 がカルボキシル基であり、 R^2 が

[化49]



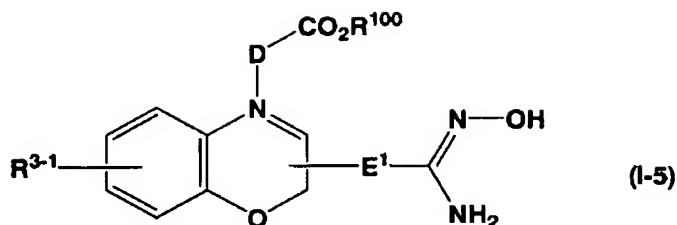
である化合物、すなわち一般式(I-4)

[化50]



(式中、Qは酸素原子又は硫黄原子を表す。)で示される化合物は、一般式(I-5)

[化51]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物とカルボニルジイミダゾール(CDI)又はチオカルボニルジイミダゾール(TCDI)を反応させた後、環化反応に付し、引き続きカルボキシル基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

[0134] 一般式(I-5)で示される化合物とCDIまたはTCDIとの反応は公知であり、例えば、CDIまたはTCDIの存在下、不活性有機溶媒(酢酸エチル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど)中、 -78°C ～還流温度で反応させることによって製造することができる。

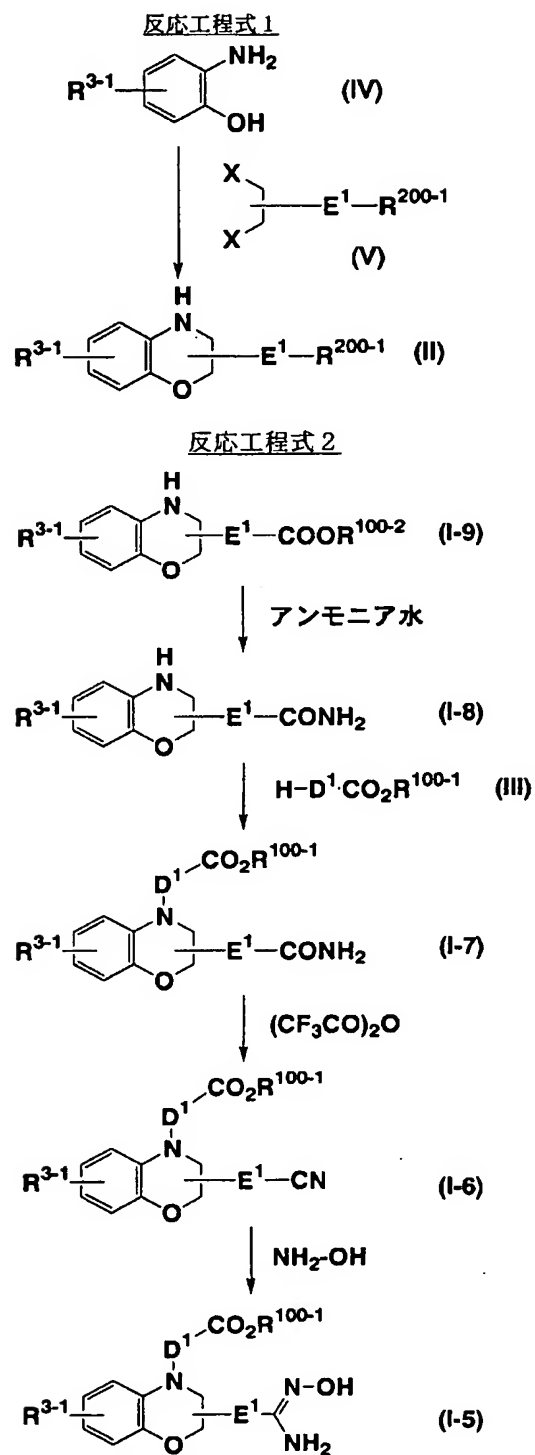
環化反応は公知であり、例えば、一般式(I-5)で示される化合物とCDIまたはTCDIとの反応で得られた化合物を引き続き酸性触媒(ルイス酸(トリフルオロホウ素・ジエチルエーテル錯体、塩化チタン、塩化鉄、塩化アルミニウム等)、無機酸(塩酸、硫酸、硝酸等)、有機酸(酢酸、プロピオン酸、酪酸、シュウ酸、安息香酸等)、シリカゲルなど)または塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 9]ノナ-5-エン(DBN)等)の存在下または非存在下、不活性有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド等)中で -78°C ～還流の温度で反応させることにより行うことができる。

カルボキシル基の保護基の脱保護反応は公知であり、前記と同じ方法で行うことができる。

[0135] 一般式(II)で示される化合物は、反応工程式1に示される方法で製造することができる。一般式(I-4)で示される化合物は、反応工程式2に示される方法で製造するこ

とができる。これらの反応工程式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。

[化52]



- [0136] 出発原料又は試薬として用いる一般式(III)、(III-1)、(III-2)、(IV)、及び(V)で示される化合物は、それ自体公知であるか、又は公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を用いることにより容易に製造することができる。
- [0137] 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、上記に示した以外の化合物については、本明細書中に記載された実施例、あるいは公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を組み合わせて用いることで製造することができる。
- [0138] 本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかなように、水浴、油浴、砂浴又はマイクロウェーブを用いて行うことができる。
- 本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー(例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等)に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。
- 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下又は減圧下における蒸留、シリカゲル又はケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィー又は洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行ってもよいし、いくつかの反応終了後に行ってもよい。
- [0139] 本発明においては、特に断らない限り、当業者にとって明らかなように記号

[化53]



は紙面の向こう側(すなわち α 配置)に結合していることを表し、

[化54]



は紙面の手前側(すなわち β 配置)に結合していることを表し、

[化55]



は α 配置、 β 配置又はそれらの混合物であることを表し、

[化56]



は、 α 配置と β 配置の混合物であることを表す。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基には直鎖のもの及び分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、互変異性体、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物又はラセミ混合物はすべて本発明に含まれる。

- [0140] 一般式(I)で示される化合物の塩には薬理学的に許容されるものすべてが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性の少ない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えばアルカリ金属(カリウム、ナトリウム、リチウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩(テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン(トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩、酸付加物塩[無機酸塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)又は有機酸塩(酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等)など]が挙げられる。

- [0141] 一般式(I)で示される化合物のN-オキシド体とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表す。また、本発明化合物のN-オキシド体は、さらに上記のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩又は酸付加物塩となってもよい。
- [0142] 一般式(I)で示される化合物の適当な溶媒和物としては、例えば、水又はアルコール系溶媒(エタノール等)などの溶媒和物が挙げられる。溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。また、本発明化合物の溶媒和物には、上記本発明化合物のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩又はN-オキシド体等の溶媒和物も含まれる。
- 本発明化合物は、公知の方法で上記の塩、上記のN-オキシド体又は上記の溶媒和物に変換することができる。
- [0143] 一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式(I)で示される化合物に変換する化合物をいう。一般式(I)で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば、一般式(I)で示される化合物がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等)；一般式(I)で示される化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等)；一般式(I)で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオ

キシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等);などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは水和物又は非水和物のいずれであってもよい。また、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163-198頁に記載されているような、生理的条件下で一般式(I)で示される化合物に変化するものであってもよい。さらに、一般式(I)で示される化合物は同位元素(例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)などで標識されていてもよい。

[0144] 一般式(I)で示される化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全である。

[0145] 一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグは、cysLT₂受容体に拮抗するため、例えば、気道収縮抑制剤、炎症細胞(例えば、好酸球、好中球、リンパ球、好塩基球等)の浸潤抑制剤、粘液分泌抑制剤又は気道過敏性亢進抑制剤として有用である。また、本発明の一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグは、cysLT₂受容体に関与する疾患、例えば、呼吸器疾患(例えば、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、慢性気管支炎、肺炎(例えば、間質性肺炎等)、重症急性呼吸器症候群(SARS)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎(例えば、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎等)など)の予防及び/又は治療剤や去痰剤又は鎮咳剤として有用である。また、本発明の一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグは、呼吸器機能改善剤としても有用である。呼吸器機能とは、例えば、空気を肺に出し入れする機能(肺活量能)や、酸素を肺から血液中に送り込み、二酸化炭素を血液中から体外に運び出す機能(酸素交換能)や呼吸抵抗能等をいう。

[0146] 本発明において、呼吸器とは、例えば、気道、口腔、鼻腔、副鼻腔、気管、気管支、細気管支又は肺等の呼吸に関与する体部を意味する。

さらにcysLT₂受容体に関与する疾患として、心臓血管系疾患、例えば、狭心症、心筋梗塞、急性冠症候群、心不全、不整脈、心筋症(拡張型心筋症、肥大型心筋症

等)、心膜炎、弁膜炎、心筋炎、心タンポナーゼ、心低拍出量症候群又は僧帽弁狭窄症等が挙げられ、一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグは、これらの疾患の治療及び／又は予防にも有用である。

- [0147] 本発明において、非奏効例患者とは、既存のLT受容体拮抗剤を投与しても十分な効果又は全く効果が得られない患者をいう。本発明の治療剤は既存のLT受容体拮抗剤より有用な呼吸器疾患治療剤であるため、非奏効例患者や呼吸器機能に重症な障害を有する患者(例えば、重症な気管支喘息患者)に投与することが好ましい。

本発明において、cysLT₂受容体拮抗作用のIC₅₀値又はKi値の測定方法は特に限定されず、公知の方法に従って測定することができる。例えば、J. Biol. Chem. , 275, 30531-30536, (2000)、Mol. Pharmacol. , 58, 1601-1608, (2000)、又はBiochem. Biophys. Res. Commun. , 274, 316-322, (2000)記載の方法等に従って行うことができる。

- [0148] 本発明における一般式(I)で示される化合物は、cysLT₂受容体拮抗作用に加えてcysLT₁受容体に拮抗する作用を有していてもよい。

cysLT₂受容体に拮抗する化合物として、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグの形態となっているものを用いてもよい。

- [0149] また、一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグは、(1)本発明の治療剤の予防及び／又は治療効果の補完及び／又は増強、(2)本発明の治療剤の動態・吸収改善、投与量の低減、及び／又は(3)本発明の治療剤の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせ、投与してもよい。

- [0150] 本発明の治療剤と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与及び時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明の治療剤を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明の治療剤を後に投与してもかまわず、それ

ぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

[0151] 前記他の薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、ポリヌクレオチド(DNA、RNA、遺伝子)、アンチセンス、デコイ、抗体であるか、又はワクチン等であってもよい。他の薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の治療剤と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢及び体重、投与方法、投与時間、対象疾患、症状又は組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、本発明の治療剤1質量部に対し、他の薬剤を約0.01乃至100質量部用いればよい。他の薬剤は以下に示す同種群及び異種群から任意に1種又は2種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。また、本発明の治療剤の予防及び／又は治療効果を補完及び／又は増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

[0152] 上記併用剤により、予防及び／又は治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明の治療剤の予防及び／又は治療効果を補完及び／又は増強する疾患であればよい。

例えば、本発明の治療剤の呼吸器疾患に対する予防及び／又は治療効果の補完及び／又は増強のための他の薬剤としては、例えば、 cysLT_1 受容体拮抗薬、抗ヒスタミン薬、ホスホジエステラーゼ4阻害薬、エラスターゼ阻害薬、抗コリン薬、抗アレルギー薬(化学伝達物質遊離抑制薬、ヒスタミン拮抗薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサン拮抗薬、Th2サイトカイン阻害薬)、ステロイド薬、気管支拡張薬(キサンチン誘導体、交感神経刺激薬、副交感神経遮断薬)、ワクチン療法薬、金製剤、漢方薬、塩基性非ステロイド抗炎症薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質拮抗薬、ロイコトリエン合成阻害薬、プロスタグランジン類、カンナビノイド-2受容体刺激薬、鎮咳薬、去痰薬又はワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液等が挙げられる。

[0153] cysLT_1 受容体拮抗薬としては、例えば、برانルカスト水和物、モンテルカストナトリウム、ザフィルルカスト、MK-571、LY-203647、WY-46016、WY-48422、WY-49353、WY-49451、RG-12553、MDL-43291、CGP-44044A、RG-

14524、LY-287192、LY-290324、L-695499、RPR-105735B、WAY-125007、OT-4003、LM-1376、LY-290154、SR-2566、L-740515、LM-1453、CP-195494、LM-1484、CR-3465、アブルカスト、ポビルカスト、スルカスト、L-648051、RG-12525、RG-7152、SK&F-106203、SR-2640、WY-50295、イラルカストナトリウム、ベルルカスト、MCC-847、BAY-x-7195、リトルカスト、シナルカスト、CGP-44826、FK-011、YM-158、MEN-91507、KCA-757、RS-601、RS-635、S-36496、ZD-3523、DS-4574、ピロドマスト、AS-35、YM-57158、MCI826、NZ-107、4414-CERM、YM-16638、Wy-48252、Wy-44329、Wy-48090、VUF-4679、トメルカスト、SM-11044、SC-39070、OT-3473、N-2401、LY-243364、L-649923、ドクアラスト、DP-1934、YM-17551、Wy-47120、VUF-K-8707、SK&F-88046、SK&F-101132、SK&F-102922、LY-137617、LY-163443、LY-302905、L-647438、L-708738、KY-234、FPL-55712、CP-288886、S-36527、CGP-35949、CS-615、MDL-19301D、SCH-40120又はZD-3705等が挙げられる。

[0154] cysLT₁受容体拮抗薬として好ましくは、プラシルカスト水和物、モンテルカストナトリウム、ザフィルルカスト又はMK-571が挙げられ、さらに好ましくは、プラシルカスト水和物、モンテルカストナトリウム又はザフィルルカストが挙げられる。

[0155] 抗ヒスタミン薬としては、例えば、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェニルピラリン、テオクル酸ジフェニルピラリン、フマル酸クレマスチン、ジメンヒドリナート、dl-マレイン酸クロルフェニラミン、d-マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸トリプロリジン、塩酸プロメタジン、酒石酸アリメマジン、塩酸イソチペンジル、塩酸ホモクロルシクリジン、ヒドロキシジン、塩酸シプロヘプタジン、塩酸レボカバスチン、アステミゾール、ベポタスチン、デスロラタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン、パモ酸ヒドロキシジン、テルフェナジン又はメキタジン等が挙げられる。

[0156] ホスホジエステラーゼ4阻害薬としては、例えば、ロリプラム、シロミラスト(商品名アリフロ)、Bay19-8004、NIK-616、ロフルミラスト(BY-217)、シパムフィリン(BRL-61063)、アチゾラム(CP-80633)、SCH-351591、YM-976、V-11294A、P

D-168787、D-4396又はIC-485等が挙げられる。

エステラーゼ阻害薬としては、例えば、シベレスタットナトリウム水和物(ONO-5046)、ONO-6818、MR-889、PBI-1101、EPI-HNE-4、R-665、ZD-0892、ZD-8321、GW-311616、AE-3763、DMP-777、L-659286、L-658758、L-680833又はL-683845等が挙げられる。

- [0157] 抗コリン薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム又はレバトロペート(UK-112166)等が挙げられる。

抗アレルギー薬のうち、化学伝達物質遊離抑制薬としては、例えば、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ペミロラストカリウム、ダザノラスト、ネドクロミル、クロモグリカート又はイスラパファント等が挙げられる。

抗アレルギー薬のうち、ヒスタミン拮抗薬としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、メキタジン、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、エバスチン、塩酸セチリジン、塩酸オロパタジン、ロラタジン又はフェキソフェナジン等が挙げられる。

- [0158] 抗アレルギー薬のうち、トロンボキサン合成酵素阻害薬としては、例えば、塩酸オザグレル又はイミドロダストナトリウム等が挙げられる。

抗アレルギー薬のうち、トロンボキサン拮抗薬としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物又はKT-2-962等が挙げられる。

抗アレルギー薬のうち、Th2サイトカイン阻害薬としては、例えば、トシル酸スプラタスト等が挙げられる。

- [0159] ステロイド薬のうち、外用薬としては、例えば、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、ト

リアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾン、プロピオン酸ペクロメタゾン又はフルドロキシコルチド等が挙げられ、内服薬又は注射剤としては、例えば、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾン、酢酸プレドニゾン、コハク酸プレドニゾンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾン、リン酸プレドニゾンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾン、酢酸メチルプレドニゾン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメタゾン又はベタメタゾン等が挙げられ、吸入剤としては、例えば、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラスチックホルモネート、デフラザコート、メチルプレドニゾンスレプタネート又はメチルプレドニゾンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

- [0160] 気管支拡張薬のうち、キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキシフィリン、シパムフィリン、ジプロフィリン、プロキシフィリン又はコリンテオフィリン等が挙げられる。

気管支拡張薬のうち、交感神経刺激薬としては、例えば、エピネフリン、塩酸エフェドリン、dl-塩酸メチルエフェドリン、塩酸メキシフェナミン、硫酸イソプロテレノール、塩酸イソプロテレノール、硫酸オルシブレナリン、塩酸クロルブレナリン、塩酸トリメキノール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、硫酸ヘキソブレナリン、塩酸ツロブテロール、塩酸プロカテロール、臭化水素酸フェノテロール、フマル酸フォルモテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、キシナホ酸サルメテロール、R, R-フォルモテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸リドリン、バンブテロール、塩酸ドペキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、レボサルブタモール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855又はS-1319等が挙げられる。

- [0161] 気管支拡張薬のうち、副交感神経遮断薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオト

ロピウム又はレバトロペート(UK-112166)等が挙げられる。

ワクチン療法薬としては、例えば、パスパート、アストレメジン、ブロンカスマ・ベルナ又はCS-560等が挙げられる。

金製剤としては、例えば、金チオリンゴ酸ナトリウム等が挙げられる。

塩基性非ステロイド抗炎症薬としては、例えば、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エビリゾール又はエモルファゾン等が挙げられる。

[0162] 5-リポキシゲナーゼ阻害薬としては、例えば、ザイリュートン、ドセベノン、ピリポスト、SCH-40120、WY-50295、E-6700、ML-3000、TMK-688、ZD-2138、メシル酸ダルブフェロン、R-68151、E-6080、DuP-654、SC-45662、CV-6504、NE-11740、CMI-977、NC-2000、E-3040、PD-136095、CMI-392、TZI-41078、Orf-20485、IDB-18024、BF-389、A-78773、TA-270、FLM-5011、CGS-23885、A-79175又はETH-615等が挙げられる。

[0163] 5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質拮抗薬としては、例えば、MK-591又はMK-886等が挙げられる。

ロイコトリエン合成阻害薬としては、例えば、オーラノフィン、マレイン酸プログルメタシン、L-674636、A-81834、UPA-780、A-93178、MK-886、REV-5901A、SCH-40120、MK-591、Bay-x-1005、Bay-y-1015、DTI-0026、アンレキサノクス又はE-6700等が挙げられる。

[0164] プロスタグランジン類(以下、PGと略記する。)としては、例えば、PG受容体アゴニスト又はPG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。

PG受容体としては、例えば、PGE受容体(EP1、EP2、EP3、EP4)、PGD受容体(DP、CRTH2)、PGF受容体(FP)又はPGI受容体(IP)、TX受容体(TP)等が挙げられる。

鎮咳薬としては、例えば、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、オキシメテバノール、臭化水素酸デキストロメトルファン、クエン酸ペントキシベリン、リン酸ジメモルファン、クエン酸オキセラジン、クロペラスチン、リン酸ベンプロペリン、塩酸クロフェダノール、塩酸ホミノベン、ノスカピン、ヒベンズ酸チペミジン、塩酸エプラジノン又はシャゼンソウエキス等が挙げられる。

- [0165] 去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、ヨウ化カリウム、塩酸ブロムヘキシン、桜皮エキス、カルボシステイン、フドステイン、塩酸アンブロキシソール、塩酸アンブロキシソール徐放薬、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸L-エチルシステイン又はチロキサポール等が挙げられる。

該他の薬剤として好ましくは、 $cysLT_1$ 受容体拮抗薬、ステロイド薬又は交感神経刺激薬である。

- [0166] 本発明を実施するための製剤としては、 $cysLT_2$ 受容体に拮抗する化合物と該化合物の治療効果を補完及び／又は増強する他の薬剤とを、1つの製剤に配合した製剤でもよく、それぞれの成分を別々に製剤化した製剤でもよい。これらの製剤化は、公知の方法によって行うことができる。

- [0167] 本発明の目的で用いるには、通常、全身的又は局所的に、経口又は非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法又は処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、約1mg～1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、又は成人一人あたり、1回につき、約1mg～100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、又は1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

- [0168] もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明の目的で化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤又は非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤又は吸入剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤又は顆粒剤等が含まれる。

- [0169] カプセル剤には、ハードカプセル又はソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、1種又は2種以上の活性物質はそのままか、又は賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸

マグネシウム等)、崩壊剤(繊維素グリコール酸カルシウム、カルメロース、デンプン、結晶セルロース等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、安定化剤又は溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸等)などと混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

[0170] 経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノール又はそれらの混液等)に溶解、懸濁又は乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤(グリセリン、D-ソルビトール、プロピレングリコール等)、懸濁化剤(アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポピドン等)、乳化剤(ポリソルベート80等)、甘味剤(果糖、ブドウ糖、単シロップ、白糖等)、風味剤、芳香剤、保存剤(安息香酸、安息香酸ナトリウム等)又は緩衝剤(クエン酸ナトリウム、クエン酸、酢酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム等)などを含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液又は用時溶剤に溶解もしくは懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつ又はそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁又は乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はエタノールのようなアルコール類等及びそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定化剤(エデト酸ナトリウム、チオグリコール酸等)、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80、プロピレングリコール等)、懸濁化剤(アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポピドン等)、乳化剤(ポリソルベート80等)、無痛化剤(ベンジルアルコール等)、等張化剤(塩化ナトリウム、グリセリン、濃グリセリン、マンニトール等)、緩衝剤(クエン酸ナトリウム、クエン酸、酢酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム等)又は保存剤(クロロブタノール等)などを含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製され

る。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化又は無菌の注射用蒸留水もしくは他の溶剤に溶解して使用することもできる。

- [0171] 非経口投与のための点眼剤の剤形としては、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液もしくは用時溶解型点眼液又は眼軟膏が含まれる。

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、点眼液の場合には、等張化剤(塩化ナトリウム、グリセリン、濃グリセリン、マンニトール等)、緩衝剤(クエン酸ナトリウム、クエン酸、酢酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂等)、界面活性剤(ポリソルベート80、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等)、安定化剤(亜硫酸水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等)又は防腐剤(塩化ベンザルコニウム、パラベン類等)などを必要に応じて適宜選択して製造される。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。

- [0172] 非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤(塩化ベンザルコニウム、パラベン類等)、着色剤、緩衝剤(クエン酸ナトリウム、クエン酸、酢酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂等)、等張化剤(塩化ナトリウム、グリセリン、濃グリセリン、マンニトール等)、増粘剤(カリボキシビニルポリマー等)又は吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して製造される。

- [0173] 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤(ステアリン酸及びその塩等)、結合剤(デンプン、デキストリン等)、賦形剤(乳糖、セルロース等)、着色剤、防腐剤(塩化ベンザルコニウム、パラベン類等)又は吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して製造される。

。

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器(例えば、アトマイザー、ネブライザー等)が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつ又はそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、スプレー剤、坐剤又は腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

- [0174] スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に安定化剤(亜硫酸水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等)、緩衝剤(クエン酸ナトリウム、クエン酸、酢酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂等)又は等張化剤(塩化ナトリウム、グリセリン、濃グリセリン、マンニトール等)などを含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2, 868, 691号及び同第3, 095, 355号に詳しく記載されている。

発明の効果

- [0175] 一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグは、cysLT₂受容体に拮抗するため、例えば、気道収縮抑制剤、炎症細胞(例えば、好酸球、好中球、リンパ球、好塩基球等)の浸潤抑制剤、粘液分泌抑制剤又は気道過敏性亢進抑制剤として有用である。また、本発明の一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグは、cysLT₂受容体に関与する疾患、例えば、呼吸器疾患(例えば、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、慢性気管支炎、肺炎(例えば、間質性肺炎等)、重症急性呼吸器症候群(SARS)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、アレルギー性鼻炎又は副鼻腔炎(例えば、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎等)など)の予防及び／又は治療剤や去痰剤又は鎮咳剤として有用である。また、本発明の一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグは、呼吸器機能改善剤としても有用である。
- [0176] さらにcysLT₂受容体に関与する疾患として、心臓血管系疾患、例えば、狭心症、心筋梗塞、急性冠症候群、心不全、不整脈、心筋症(拡張型心筋症、肥大型心筋症等)、心膜炎、弁膜炎、心筋炎、心タンポナーゼ、心低拍出量症候群又は僧帽弁狭窄症等が挙げられ、本発明の一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグはこれらの疾患の治療及び／又は予防にも有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0177] 以下、実施例及び生物学的実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒又は展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。NMRは¹H-NMRを表し、NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。TFAはトリフルオロ酢酸を表す。

本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行うコンピュータプログラム、ACD/Name(登録商標、Advanced Chemistry Development Inc. 社製)又はACD/Nameバッチ(登録商標、Advanced Chemistry Development Inc. 社製)を用いるか、又は、IUPAC命名法に準じて命名したものである。

実施例 1

[0178] 2-(ベンジルオキシ)-3-ニトロ安息香酸

2-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸(36.6g)のN,N-ジメチルホルムアミド(500mL)溶液に、ベンジルブロミド(50.0mL)及び炭酸カリウム(66.3g)を加え、混合物を60℃にて一晩攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒(1:1)にて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(100mL)とメタノール(200mL)の混合溶媒に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液(200mL)を加え、50℃にて30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、2N塩酸にて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をイソプロパノール(50mL)/n-ヘキサン(200mL)から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物(31.99g)を得た。

TLC:Rf 0.43(塩化メチレン:メタノール:酢酸=19:1:0.1)。

実施例 2

[0179] tert-ブチル (2-(ベンジルオキシ)-3-ニトロフェニル)カーバメート

実施例1で製造した化合物(30.0g)及びトリエチルアミン(16.2mL)のトルエン溶

液(440mL)に、ジフェニルホスホリルアジド(24.9mL)を室温で滴下した。反応混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物にtert-ブタノール(52.6mL)を加え、80℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、水、0.1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物(32.98g)を得た。

TLC:Rf 0.40(n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1)。

実施例 3

[0180] (2-(ベンジルオキシ)-3-ニトロフェニル)アミン 塩酸塩

実施例2で製造した化合物(20.66g)に、4N塩酸/ジオキサン溶液(120mL)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物にn-ヘキサン(120mL)を加え、氷冷下1時間攪拌した。析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄して、以下の物性値を有する標題化合物(15.2g)を得た。

TLC:Rf 0.40(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

実施例 4

[0181] N-(2-(ベンジルオキシ)-3-ニトロフェニル)-4-(4-フェニルブトキシ)ベンズアミド

4-(4-フェニルブトキシ)安息香酸(5.40g)の塩化メチレン懸濁液(20mL)に、オキサリクロリド(2.09mL)及びN,N-ジメチルホルムアミド(1滴)を加え、室温にて2時間攪拌した後、反応混合物を濃縮した。実施例3で製造した化合物(5.61g)の塩化メチレン懸濁液(60mL)に、氷冷下ピリジン(4.85mL)及び先に調整した酸クロリドの塩化メチレン溶液(20mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。該希釈液を水、1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣を酢酸エチル(100mL)とn-ヘキサン(100mL)の混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物(8.58g)を得た。

TLC:Rf 0.54(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

実施例 5

[0182] N-(3-アミノ-2-ヒドロキシフェニル)-4-(4-フェニルブトキシ)ベンズアミド

実施例4で製造した化合物(8.58g)、10%パラジウム炭素(429mg)、テトラヒドロフラン(60mL)及びメタノール(30mL)の混合物を、水素雰囲気下5.5時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残渣をイソプロパノール(13mL)とn-ヘキサン(52mL)の混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物(6.07g)を得た。

TLC:Rf 0.46(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。

実施例 6

[0183] エチル 8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボキシレート

実施例5で製造した化合物(3.76g)のアセトン溶液(40mL)に、炭酸カリウム(4.15g)及びエチル 2,3-ジブロモプロピオネート(1.74mL)を加え、50℃で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。希釈液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1→2:1)にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物(3.51g)を得た。

TLC:Rf 0.48(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。

実施例 7

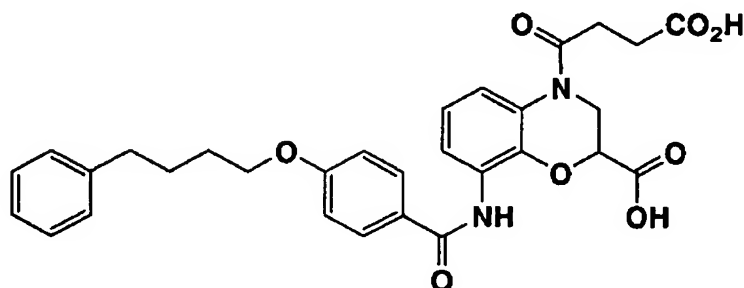
[0184] エチル 4-(4-メトキシ-4-オキソブタノイル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボキシレート

実施例6で製造した化合物(776mg)のピリジン溶液(5mL)に、3-(カルボメトキシ)プロピオニルクロリド(302 μ L)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣を酢酸エチル(5mL)とn-ヘキサン(5mL)の混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物(711mg)を得た。

TLC:Rf 0.38(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。

実施例 8

- [0185] 4-(3-カルボキシプロパノイル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸
[化57]



実施例7で製造した化合物(700mg)、テトラヒドロフラン(2mL)及びエタノール(2mL)の混合物に、2N水酸化ナトリウム水溶液(2mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2N塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をエタノールから再結晶して、以下の物性値を有する本発明化合物(486mg)を得た。

TLC:Rf 0.21(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(CD₃CO₂D): δ 1.73-1.92 (m, 4H), 2.60-2.97 (m, 5H), 2.98-3.14 (m, 1H), 4.05-4.22 (m, 3H), 4.38 (dd, 1H), 5.19 (t, 1H), 6.97-7.06 (m, 3H), 7.11-7.30 (m, 6H), 7.90-7.98 (m, 2H), 8.13 (br. s., 1H)。

- [0186] 実施例8(1)～実施例8(4)

2-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸の代わりに相当するヒドロキシニトロ安息香酸を用い、3-(カルボメトキシ)プロピオニルクロリドの代わりに相当する酸クロリドを用いて、実施例1→実施例2→実施例3→実施例4→実施例5→実施例6→実施例7→実施例8と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- [0187] 実施例8(1):4-(4-カルボキシブタノイル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC:Rf 0.25(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.74 (m, 6H), 2.24 (m, 2H), 2.64 (m,

4H), 3.69 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.21 (m, 6H), 7.67 (m, 1H), 7.91 (d, 2H), 9.30 (s, 1H), 12.06 (br. s., 1H)。

[0188] 実施例8(2):4-(5-カルボキシペンタノイル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.32(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.53 (m, 4H), 1.72 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 3.67 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.21 (m, 6H), 7.66 (m, 1H), 7.91 (d, 2H), 9.29 (s, 1H), 12.71 (br. s., 1H)。

[0189] 実施例8(3):4-(3-カルボキシプロパノイル)-6-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.26(塩化メチレン:メタノール:酢酸=40:10:1);

NMR(CD₃CO₂D): δ 1.72-1.92 (m, 4H), 2.61-2.84 (m, 4H), 2.85-3.02 (m, 1H), 3.01-3.23 (m, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.07 (t, 2H), 4.42-4.61 (m, 1H), 5.06(br. s., 1H), 6.94-7.07 (m, 3H), 7.11-7.33 (m, 5H), 7.36-7.77 (m, 1H), 7.77-8.29 (m, 3H)。

[0190] 実施例8(4):4-(3-カルボキシプロパノイル)-7-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.25(塩化メチレン:メタノール:酢酸=40:10:1);

NMR(CD₃CO₂D): δ 1.73-1.91 (m, 4H), 2.60-2.96 (m, 5H), 2.96-3.17 (m, 1H), 3.93 (dd, 1H), 4.07 (t, 2H), 4.42-4.64 (m, 1H), 4.97-5.15 (m, 1H), 6.95-7.03 (m, 2H), 7.10-7.63 (m, 8H), 7.89-7.98 (m, 2H)。

実施例 9

- [0191] 8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボキサミド

実施例6で製造した化合物(1.80g)のエタノール溶液(11mL)に、氷冷下28v/v%アンモニア水溶液(2.6mL)を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を2N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣を加熱下イソプロパノール(20mL)中で30分間撹拌後、ろ取し、得られた固体を乾燥して、以下の物性値を有する標題化合物(1.37g)を得た。

TLC:Rf 0.47(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1)。

実施例 10

- [0192] N-(2-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル)-4-(4-フェニルブトキシ)ベンズアミド

実施例9で製造した化合物(1.11g)のピリジン(10mL)溶液に、氷冷下トリフルオロ酢酸無水物(1.06mL)を加えて15分間撹拌し、さらに室温で30分間撹拌した。反応混合物を2N塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン(5mL)及びエタノール(5mL)を加え、さらに1N炭酸カリウム水溶液(2.5mL)を加え、室温で15分間撹拌した。反応混合物に、さらに1N炭酸カリウム水溶液(2.5mL)を加え、室温で15分間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、さらにイソプロパノール(2mL)とn-ヘキサン(2mL)の混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物(870mg)を得た。

TLC:Rf 0.52(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:3)。

実施例 11

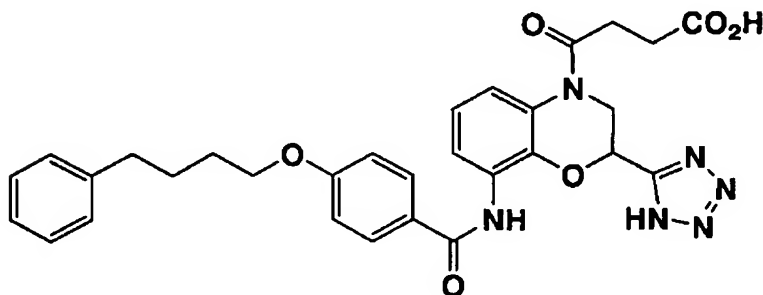
- [0193] メチル 4-(2-シアノ-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)-4-オキソブタノエート

実施例10で製造した化合物(214mg)のピリジン溶液(2mL)に、3-(カルボメトキシ)プロピオニルクロリド(92 μ L)を加え、室温で一晩攪拌した。さらに3-(カルボメトキシ)プロピオニルクロリド(92 μ L)を加え、室温で4時間攪拌した後、反応混合物を1N塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣を酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒(1:1)から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物(200mg)を得た。

TLC:Rf 0.37 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:3)。

実施例 12

[0194] 4-オキシ-4-(8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジーン-4-イル)ブタン酸
[化58]



実施例11で製造した化合物(196mg)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(2mL)に、アジ化ナトリウム(71mg)及び塩化アンモニウム(58mg)を加え、100℃で1時間攪拌した。反応混合物を1N塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(1mL)とメタノール(1mL)の混合溶媒に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を2N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣を加熱下酢酸エチル中(4mL)30分間攪拌後、ろ取り、乾燥して、以下の物性値を有する本発明化合物(177mg)を得た。

TLC:Rf 0.40(塩化メチレン:メタノール:酢酸=80:20:1);

NMR($\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ 1.71–1.92 (m, 4H), 2.58–2.81 (m, 4H), 2.82–3.06 (m, 2H), 4.07 (t, 2H), 4.42 (br. s., 2H), 6.13 (t, 1H), 6.96–7.30 (m, 8H), 7.50 (br. s., 1H), 7.84 (br. s., 1H), 7.95 (d, 2H)。

[0195] 実施例12(1)–実施例12(4)

2-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸の代わりに相当するヒドロキシニトロ安息香酸を用い、3-(カルボメトキシ)プロピオニルクロリドの代わりに相当する酸クロリドを用いて、実施例1→実施例2→実施例3→実施例4→実施例5→実施例6→実施例9→実施例10→実施例11→実施例12と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

[0196] 実施例12(1):5-オキソ-5-(8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)ペンタン酸

TLC:Rf 0.44(塩化メチレン:メタノール:酢酸=80:20:1);

NMR($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.72 (m, 6H), 2.22 (m, 2H), 2.63 (m, 4H), 4.06 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 6.09 (t, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.22 (m, 5H), 7.45 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.90 (d, 2H), 9.40 (s, 1H), 12.02 (br. s., 1H)。

[0197] 実施例12(2):6-オキソ-6-(8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)ヘキサン酸

TLC:Rf 0.50(塩化メチレン:メタノール:酢酸=80:20:1);

NMR($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.49 (m, 4H), 1.72 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.62 (m, 4H), 4.06 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 6.09 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.22 (m, 5H), 7.47 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.90 (d, 2H), 9.41 (s, 1H), 11

. 99 (br. s., 1H)。

- [0198] 実施例12(3):4-オキソ-4-(6-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸

TLC:Rf 0.36(塩化メチレン:メタノール:酢酸=40:10:1);

NMR(CD₃CO₂D): δ 1.73-1.91 (m, 4H), 2.58-2.84 (m, 4H), 2.91-3.12 (m, 2H), 3.99-4.29 (m, 3H), 4.46-4.70 (m, 1H), 5.88-6.01 (m, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.11-7.34 (m, 5H), 7.45-7.84 (m, 1H), 7.86-8.17 (m, 3H)。

- [0199] 実施例12(4):4-オキソ-4-(7-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸

TLC:Rf 0.39(塩化メチレン:メタノール:酢酸=40:10:1);

NMR(CD₃CO₂D): δ 1.73-1.91 (m, 4H), 2.58-2.86 (m, 4H), 2.88-3.05 (m, 2H), 3.97-4.38 (m, 3H), 4.41-4.71 (m, 1H), 5.91-6.07 (m, 1H), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.10-7.59 (m, 7H), 7.62-7.87 (m, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H)。

実施例 13

- [0200] 2-ヒドロキシフェニル ベンゾエート

ピロカテコール(55g)の水溶液(230mL)に、炭酸ナトリウム(63.6g)を加え、激しく攪拌しながらベンゾイルクロリド(58mL)を2時間かけて滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に、2N塩酸(350mL)を注意深く滴下して酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣を酢酸エチル(100mL)とn-ヘキサン(400mL)の混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物(64.6g)を得た。

TLC:Rf 0.50(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

実施例 14

[0201] 2-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル ベンゾエート

実施例13で製造した化合物(53.56g)の酢酸懸濁液(500mL)に、濃硝酸(61%、18.7mL)を10℃で約1時間かけて滴下した。さらに反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物を氷水(1L)に注ぎ、析出した固体を水で洗浄した。得られた固体をイソプロパノールから再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物(19.6g)を得た。

TLC:Rf 0.68(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

実施例 15

[0202] 2-(ベンジルオキシ)-3-ニトロフェニル ベンゾエート

実施例14で製造した化合物(24.6g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(95mL)に炭酸カリウム(19.7g)及びベンジルブロミド(12.4mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣を酢酸エチル(50mL)及びn-ヘキサン(200mL)の混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物(29.4g)を得た。

TLC:Rf 0.47(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)。

実施例 16

[0203] 2-(ベンジルオキシ)-3-ニトロフェノール

実施例15で製造した化合物(27.9g)、テトラヒドロフラン(100mL)及びエタノール(100mL)の混合物に、2N水酸化ナトリウム水溶液(100mL)を加え、50℃で30分間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1N塩酸(120mL)を加えた後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物(19.6g)を得た。

TLC:Rf 0.40(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

実施例 17

[0204] 2-(ベンジルオキシ)-1-(メキシメキシ)-3-ニトロベンゼン

実施例16で製造した化合物(3.92g)の塩化メチレン溶液(48mL)に、0℃にてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.18mL)及びクロロメチルメチルエーテル(1.46

mL)を加え、25℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.5N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物(4.63g)を得た。

TLC:Rf 0.58(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

実施例 18

[0205] 2-アミノ-6-(メキシメトキシ)フェノール

実施例17で製造した化合物(12.5g)、酢酸エチル(75mL)及びエタノール(75mL)の混合物に10%パラジウム炭素(314mg)を加え、水素雰囲気下5時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物(5.45g)を得た。

TLC:Rf 0.50(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。

実施例 19

[0206] エチル 8-(メキシメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボキシレート

実施例18で製造した化合物(777mg)のアセトン溶液(20mL)に、アルゴン雰囲気下、エチル 2, 3-ジブロモプロピオネート(1.0mL)及び炭酸カリウム(1.90g)を加え、50℃で一晩攪拌した。さらにエチル 2, 3-ジブロモプロピオネート(1.0mL)及び炭酸カリウム(1.90g)を加え、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:酢酸エチル=40:1)にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物(416mg)を得た。

TLC:Rf 0.53(塩化メチレン:酢酸エチル=10:1)。

実施例 20

[0207] エチル 8-(メキシメトキシ)-4-(4-メキシ-4-オキシブタノイル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボキシレート

実施例19で製造した化合物(416mg)のピリジン溶液(10mL)に、3-(カルボメト

キシ)プロピオニルクロリド(288 μ L)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:2)にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物(509mg)を得た。

TLC:Rf 0.38(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。

実施例 21

- [0208] エチル 8-ヒドロキシ-4-(4-メトキシ-4-オキソブタノイル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボキシレート

実施例20で製造した化合物(509mg)に、氷冷下4N塩酸/酢酸エチル溶液(1:6mL)を加え、0℃で45分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をベンゼンで共沸した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物(437mg)を得た。

TLC:Rf 0.32(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。

実施例 22

- [0209] エチル 4-(4-メトキシ-4-オキソブタノイル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンジル)オキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボキシレート

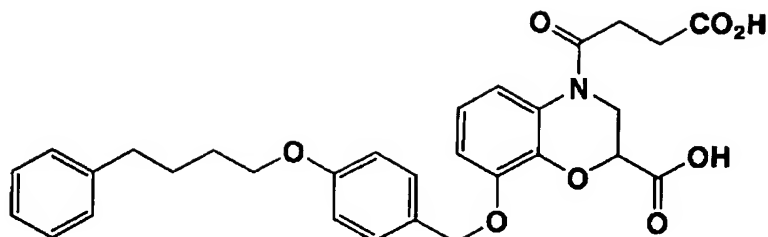
実施例21で製造した化合物(430mg)、1-(クロロメチル)-4-(4-フェニルブトキシ)ベンゼン(420mg)及びN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)の混合物に、炭酸カリウム(263mg)を加え、室温で3時間、50℃で5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物(540mg)を得た。

TLC:Rf 0.42(ベンゼン:酢酸エチル=4:1)。

実施例 23

- [0210] 4-(3-カルボキシプロパノイル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンジル)オキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

[化59]



実施例22で製造した化合物(193mg)、テトラヒドロフラン(1mL)及びエタノール(1mL)の混合物に、2N水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加え、室温で2時間、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を水で希釈した。溶液を2N塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒で固化し、固体をろ取した。得られた固体を酢酸エチル、テトラヒドロフラン及びn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する本発明化合物(57mg)を得た。

TLC:Rf 0.44(塩化メチレン:メタノール=5:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.71 (m, 4H), 2.32-2.94 (m, 6H), 3.67 (dd, 1H), 3.98 (m, 2H), 4.37 (dd, 1H), 4.92-5.12 (m, 3H), 6.74-6.96 (m, 4H), 7.12-7.31 (m, 6H), 7.35 (d, 2H)。

実施例 24

[0211] エチル 4-(4-メトキシ-4-オキシブチル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンジル)オキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボキシレート

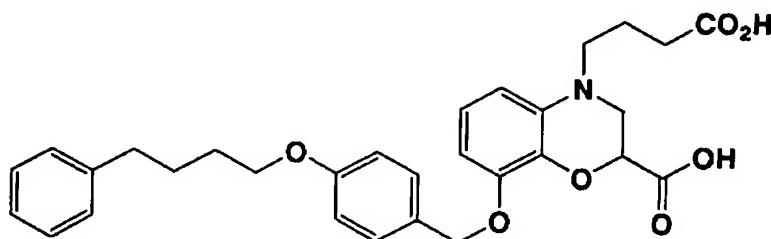
実施例22で製造した化合物(301mg)の無水テトラヒドロフラン溶液(3mL)に、アルゴン雰囲気下、氷冷下ボラン-ジメチルスルフィド錯体(148 μL)を加え、室温で45時間攪拌した。反応混合物にアセトンを加え、さらに30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルを加えた。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物(136mg)を得た。

TLC:Rf 0.51 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。

実施例 25

[0212] 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンジル)オキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

[化60]



実施例24で製造した化合物(134mg)、テトラヒドロフラン(1mL)及びエタノール(1mL)の混合物に、2N水酸化ナトリウム水溶液(715 μ L)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を水で希釈した。溶液を2N塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を酢酸エチル、テトラヒドロフラン及びn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する本発明化合物(84mg)を得た。

TLC:Rf 0.64 (塩化メチレン:メタノール=5:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.73-1.95 (m, 6H), 2.37 (t, 2H), 2.68 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.52 (d, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.94 (t, 1H), 5.02 (d, 1H), 5.08 (d, 1H), 6.38 (m, 2H), 6.73 (t, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.14-7.37 (m, 7H)。

[0213] 実施例25(1):4-(4-カルボキシブチル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンジル)オキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

3-(カルボメトキシ)プロピオニルクロリドの代わりに相当する酸クロリドを用いて、実施例20→実施例21→実施例22→実施例24→実施例25と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.43 (塩化メチレン:メタノール=5:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.53–1.74 (m, 4H), 1.75–1.85 (m, 4H), 2.30–2.39 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.34–3.60 (m, 3H), 3.95 (m, 2H), 4.97 (t, 1H), 5.04 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 6.38 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.14–7.22 (m, 3H), 7.24–7.37 (m, 4H)。

実施例 26

[0214] tert-ブチル (3-アミノ-2-ヒドロキシフェニル)カーバメート

実施例2で製造した化合物(2.93g)のエタノール溶液(20mL)に、アルゴン雰囲気下、10%パラジウム炭素(50重量%含水品、400mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて5.5時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC:Rf 0.32(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)。

実施例 27

[0215] エチル 8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボキシレート

実施例18で製造した化合物の代わりに、実施例26で製造した化合物を用いて、実施例19と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物(1.61g)を得た。

TLC:Rf 0.24(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

実施例 28

[0216] 4-(8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(エトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸

アルゴン雰囲気下、実施例27で製造した化合物(100mg)、4-オキシブタン酸(15重量%水溶液、422mg)及び酢酸(45mg)のエタノール溶液に、10%パラジウム炭素(50重量%含水品、10mg)を加え、水素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物(110mg)を得た。

TLC:Rf 0.34(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2)。

実施例 29

- [0217] エチル 8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(4-メトキシ-4-オキソブチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボキシレート

実施例28で製造した化合物(110mg)を酢酸エチル(2mL)に溶解し、トリメチルシリルジアゾメタン(2mol/L ヘキサン溶液、0.40mL)を加え、室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=85:15→80:20)にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物(65mg)を得た。

TLC:Rf 0.28(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)。

実施例 30

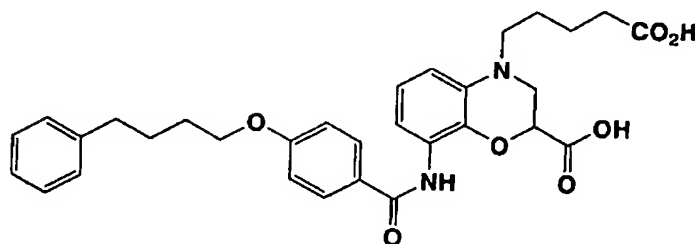
- [0218] エチル 4-(4-メトキシ-4-オキソブチル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボキシレート

実施例2で製造した化合物の代わりに、実施例29で製造した化合物(61mg)を用いて、実施例3→実施例4と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物(26mg)を得た。

TLC:Rf 0.26(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

実施例 31

- [0219] 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸
[化61]



実施例7で製造した化合物の代わりに、実施例30で製造した化合物(25mg)を用いて、実施例8と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物(15mg)

を得た。

TLC:Rf 0.12(塩化メチレン:メタノール=9:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.64–1.80 (m, 6H), 2.14–2.34 (m, 2H), 2.63 (t, 2H), 3.08–3.38 (m, 4H), 4.05 (t, 2H), 4.49–4.56 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.68 (t, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.13–7.31 (m, 6H), 7.85 (d, 2H), 9.07 (s, 1H)。

実施例 32

[0220] 4-(2-カルボキシエチル)-8-{[4-(4-フェニルブトキシ)ベンジル]オキシ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

3-(カルボメトキシ)プロピオニルクロリドの代わりにメチル 3-クロロ-3-オキソプロパノエートを用いて、実施例20→実施例21→実施例22→実施例24→実施例25と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.43(塩化メチレン:メタノール=5:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.79 (m, 4H), 2.50 (m, 1H), 2.63–2.86 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 4.96 (br, 1H), 5.02 (d, 1H), 5.08 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.14–7.23 (m, 3H), 7.25–7.37 (m, 4H)。

実施例 33

[0221] 実施例27で製造した化合物の代わりに実施例6又は実施例9で製造した化合物を用いて、実施例28と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例33: 4-(2-(エトキシカルボニル)-8-{[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸

TLC:Rf 0.52(塩化メチレン:メタノール=9:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.28 (t, 3H), 1.75–2.00 (m, 6H), 2.43 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.22–3.40 (m, 2H), 3.48–3.59 (m, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.86–4.89 (m, 1H), 6.

4.9 (dd, 1H), 6.86–6.95 (m, 3H), 7.19–7.32 (m, 5H), 7.87 (d, 2H), 7.90–7.93 (m, 1H), 8.49 (s, 1H)。

[0222] 実施例33(1): 4-(2-(アミノカルボニル)-8-{[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジンを4-イル)ブタン酸

TLC: R_f 0.53 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.63–1.76 (m, 6H), 2.26 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 3.19–3.49 (m, 4H), 4.04 (t, 2H), 4.70 (t, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.73–6.81 (m, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.12–7.30 (m, 5H), 7.41 (brs, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.13 (brs, 1H), 9.68 (s, 1H)。

実施例 34

[0223] 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((2E)-3-[4-(4-フェニルブチル)フェニル]-2-プロペノイル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

実施例2で製造した化合物の代わりに実施例29で製造した化合物、及び4-(4-フェニルブトキシ)安息香酸の代わりに(2E)-3-[4-(4-フェニルブチル)フェニル]アクリル酸を用いて、実施例3→実施例4→実施例25と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R_f 0.52 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=85:15:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.51–1.78 (m, 6H), 2.26 (t, 2H), 2.54–2.68 (m, 4H), 3.12–3.53 (m, 4H), 5.02 (t, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.72 (t, 1H), 7.09–7.27 (m, 8H), 7.43–7.53 (m, 4H), 9.16 (s, 1H), 12.50 (brs, 1H)。

実施例 35

[0224] 4-[8-{[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジンを4-イル]ブタン酸

実施例27で製造した化合物の代わりに実施例10で製造した化合物を用いて、実施例28→実施例29→実施例12と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発

明化合物を得た。

TLC:Rf 0.41(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.65–1.80 (m, 6H), 2.24 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 3.22–3.38 (m, 2H), 3.65–3.76 (m, 2H), 4.06 (t, 2H), 5.84 (t, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.81 (t, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.09–7.29 (m, 6H), 7.90 (d, 2H), 9.46 (s, 1H), 12.07 (brs, 1H), 16.51 (brs, 1H)。

実施例 36

[0225] 4-(5-カルボキシペンチル)-8-[[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

実施例27で製造した化合物の代わりに実施例6で製造した化合物を用いて、実施例28→実施例25と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.36(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.23–1.33 (m, 2H), 1.44–1.56 (m, 4H), 1.68–1.78 (m, 4H), 2.19 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 3.12–3.54 (m, 4H), 4.05 (t, 2H), 4.97 (t, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.75 (t, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.12–7.30 (m, 6H), 7.86 (d, 2H), 9.16 (s, 1H), 12.47 (brs, 1H)。

実施例 37

[0226] 1-(クロロメチル)-4-(4-フェニルブトキシ)ベンゼンの代わりに相当する誘導体を用いて、実施例22→実施例24→実施例25と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例37:4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-[(3-フェニルプロポキシ)メチル]ベンジル]オキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.26(塩化メチレン:メタノール=5:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.81–1.97 (m, 4H), 2.37 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.37–3.60 (m, 5H), 4.48 (s, 2H),

4.99 (t, 1H), 5.12 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 6.36 (m, 2H), 6.70 (dd, 1H), 7.13–7.20 (m, 3H), 7.24–7.36 (m, 4H), 7.41 (d, 2H)。

[0227] 実施例37(1): 8-({4-[3-(ベンジルオキシ)プロピル]ベンジル}オキシ)-4-(3-カルボキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸
TLC: R_f 0.25 (塩化メチレン:メタノール=5:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.80–1.97 (m, 4H), 2.37 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.37–3.60 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 4.98 (t, 1H), 5.07 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.25–7.36 (m, 3H)。

[0228] 実施例37(2): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-{{4-(4-フェノキシブチル)ベンジル}オキシ}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸
TLC: R_f 0.29 (塩化メチレン:メタノール=5:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.70–1.94 (m, 6H), 2.37 (t, 2H), 2.66 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 3.34–3.61 (m, 3H), 3.96 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 5.07 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 6.37 (m, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.85–6.96 (m, 3H), 7.17 (d, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.34 (d, 2H)。

実施例 38

[0229] 2-(ベンジルオキシ)-3-ニトロ-N-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ベンズアミド

実施例1で製造した化合物(3.40g)のジメチルホルムアミド溶液(20mL)に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(2.47g)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(3.11g)を加え、室温で30分間攪拌後、[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]アミン(3g)及びトリエチルアミン(1.75mL)を加え、一晩攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃

縮した。残渣をn-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(1:1)で洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物(4.33g)を得た。

TLC:Rf 0.60(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.65–1.76 (m, 4H), 2.63 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.12–7.30 (m, 10H), 7.45 (t, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.85 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H)。

実施例 39

[0230] 4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]アミノ)カルボニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

実施例4で製造した化合物の代わりに実施例38で製造した化合物を用いて、実施例5→実施例6→実施例28→実施例29→実施例25と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.44(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.69–1.75 (m, 6H), 2.28 (t, 2H), 2.58–2.65 (m, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.46–3.59 (m, 2H), 3.88–3.95 (m, 2H), 5.02 (t, 1H), 6.84–6.89 (m, 4H), 6.98–7.04 (m, 1H), 7.12–7.29 (m, 5H), 7.63 (d, 2H), 10.41 (s, 1H)。

実施例 40

[0231] エチル 4-(4-メトキシ-4-オキソブチル)-8-([4-(4-フェニルブトキシ)ベンジル]アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジーン-2-カルボキシレート

エチル 8-アミノ-4-(4-メトキシ-4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジーン-2-カルボキシレート(80mg;実施例3で製造した化合物を実施例29と同様の操作に付すことにより製造した。)及び4-(4-フェニルブトキシ)ベンズアルデヒド(60mg)を1,2-ジクロロエタン(4mL)に溶解し、氷冷下、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(96mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩

水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=8:2)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(121mg)を得た。

TLC:Rf 0.59(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:2);

NMR(CDCl₃): δ 1.26 (t, 3H), 1.76-1.95 (m, 6H), 2.36 (t, 2H), 2.66-2.71 (m, 2H), 3.16-3.34 (m, 2H), 3.47-3.48 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.93-3.96 (m, 2H), 4.18-4.26 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.53 (brs, 1H), 4.76-4.78 (m, 1H), 6.10-6.14 (m, 2H), 6.70 (t, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.18-7.21 (m, 3H), 7.25-7.30 (m, 4H)。

実施例 41

[0232] 4-(3-カルボキシプロピル)-8-[[4-(4-フェニルブトキシ)ベンジル]アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

実施例24で製造した化合物の代わりに実施例40で製造した化合物を用いて、実施例25と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.51(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.61-1.72 (m, 6H), 2.23 (t, 2H), 2.56-2.67 (m, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.38 (d, 2H), 3.91-3.98 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.83-4.85 (m, 1H), 5.03 (brs, 1H), 5.90 (d, 1H), 6.04 (d, 1H), 6.48 (t, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.11-7.28 (m, 7H)。

実施例 42

[0233] 2-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-3-ニトロベンズアルデヒド

2-ヒドロキシ-3-ニトロベンズアルデヒド(3g)のジメチルホルムアミド溶液(20mL)に、炭酸カリウム(3.72g)、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド(331mg)及び1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(3.37g)を順次加え、室温で11時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をtert-ブチルメチル

エーテルで洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物(4.17g)を得た。

TLC:Rf 0.55(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR(CDCl₃): δ 3.81 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.27-7.38 (m, 3H), 8.05 (dd, 1H), 8.12 (dd, 1H), 10.15 (s, 1H)。

実施例 43

[0234] 2-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-1-ニトロ-3-[(Z)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル]ベンゼン及び2-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-1-ニトロ-3-[(E)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル]ベンゼンの混合物

実施例42で製造した化合物(950mg)及びトリフェニル[4-(4-フェニルブトキシ)ベンジル]ホスホニウムクロライド(6.20g)のテトラヒドロフラン懸濁液(100mL)を-25℃に冷却し、カリウム tert-ブトキシド(1.26g)のテトラヒドロフラン溶液(6mL)を加え、-40〜-30℃で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=92:8)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(1.85g;E体及びZ体の混合物)を得た。

。

TLC(E体):Rf 0.55(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

TLC(Z体):Rf 0.60(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)。

実施例 44

[0235] 2-ニトロ-6-[(E)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル]フェノール

実施例43で製造した化合物(1.68g)のトルエン溶液(35mL)にトシル酸・水和物(112mg)を加え、3時間還流した。室温まで冷却後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物(700mg)を得た。

TLC:Rf 0.42(n-ヘキサン:酢酸エチル=6:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.80-1.84 (m, 4H), 2.70 (t, 2H), 4.00 (t

, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.97 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.19–7.21 (m, 3H), 7.25–7.32 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.86 (dd, 1H), 8.00 (dd, 1H), 11.17 (s, 1H)。

実施例 45

[0236] 2-アミノ-6-[(E)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル]フェノール

実施例44で製造した化合物(860mg)のエタノール(30mL)溶液に塩化スズ水和物(4.99g)を加え、4時間還流した。室温まで冷却後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、塩基性にし、析出した固体をセライトろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物(618mg)を得た。

TLC:Rf 0.37(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.72–1.91 (m, 4H), 2.69 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.95–7.04 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.19–7.21 (m, 2H), 7.25–7.31 (m, 2H), 7.43 (d, 2H)。

実施例 46

[0237] 4-(2-(エトキシカルボニル)-8-[(E)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル]-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸

実施例5で製造した化合物の代わりに実施例45で製造した化合物を用いて、実施例6→実施例28と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.50(塩化メチレン:メタノール=9:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.26 (t, 3H), 1.73–1.98 (m, 6H), 2.43 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 3.21–3.41 (m, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.19–4.30 (m, 2H), 4.87 (t, 1H), 6.59(dd, 1H), 6.81–6.89 (m, 3H), 6.98–7.01 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.16–7.31 (m, 5H), 7.37 (d, 1H), 7.45 (d, 2H)。

実施例 47

[0238] エチル 4-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-8-[(E)-2-[4-(4-フェニルブトキ

シ)フェニル]ビニル}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボキシレート

実施例46で製造した化合物(330mg)のジメチルホルムアミド溶液(5mL)に炭酸カリウム(252mg)及びヨウ化エチル(142mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=8:2)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(210mg)を得た。

TLC:Rf 0.49(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.23-1.29 (m, 6H), 1.75-1.98 (m, 6H), 2.36 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 3.21-3.39 (m, 2H), 3.51-3.53 (m, 2H), 3.96-4.00 (m, 2H), 4.08-4.28 (m, 4H), 4.86 (t, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.81-6.87 (m, 3H), 6.98 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.18-7.21 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.45 (d, 2H)。

実施例 48

[0239] エチル 4-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-8-{2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]エチル}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボキシレート

実施例47で製造した化合物(100mg)のエタノール溶液(3mL)にアルゴン雰囲気下、10%パラジウム炭素(20mg、50%wt含水品)を加えた後、水素加圧下、室温で3時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物(103mg)を得た。

TLC:Rf 0.61(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.25 (t, 6H), 1.74-1.95 (m, 6H), 2.35 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.77-2.95 (m, 4H), 3.18-3.35 (m, 2H), 3.50 (d, 2H), 3.92-3.97 (m, 2H), 4.14 (q, 2H), 4.22 (q, 2H), 4.80 (t, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.18-7.21 (

m, 3H), 7.25–7.30 (m, 2H)。

実施例 49

- [0240] 実施例24で製造した化合物の代わりに実施例47又は実施例48で製造した化合物を用いて、実施例25と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例49: 4-(3-カルボキシプロピル)-8-{(E)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.45 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.65–1.78 (m, 6H), 2.26 (t, 2H), 2.58–2.65 (m, 2H), 3.18–3.30 (m, 2H), 3.44 (d, 2H), 3.95–4.02 (m, 2H), 4.97 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.74 (t, 1H), 6.88–6.94 (m, 3H), 7.08 (d, 1H), 7.13–7.29 (m, 6H), 7.42 (d, 2H)。

- [0241] 実施例49(1): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-{2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]エチル}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.43 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.63–1.75 (m, 6H), 2.25 (t, 2H), 2.59–2.88 (m, 6H), 3.19 (t, 2H), 3.35–3.46 (m, 2H), 3.91 (t, 2H), 4.91 (t, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.55–6.64 (m, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.12–7.28 (m, 5H)。

実施例 50

- [0242] (2S)-4-(3-カルボキシプロピル)-8-{[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸及び(2R)-4-(3-カルボキシプロピル)-8-{[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸(光学分割)

光学分取用カラムを用いて、実施例31で製造した化合物を光学分割し、保持時間が29.8分の化合物を21mg(>97% e. e)、保持時間が34.5分の化合物を21mg(>98% e. e)得た。

これら2化合物は実施例31で製造した化合物の2種類のジアステレオマーに相当する。その立体化学は未決定であるが、一方が(2S)-4-(3-カルボキシプロピル)-8-[[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸であり、他方が(2R)-4-(3-カルボキシプロピル)-8-[[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸に相当する。

分取条件及び精製方法を以下に示す。

カラム: CHIRALCEL OD (10mmI. D. x250mm)

溶離液: 0.1%TFA・n-ヘキサン溶液/0.1%TFA・イソプロパノール溶液=7
0:30

流速: 2mL/分

カラムの温度: 40 °C

注入量: 200 μL (実施例31で製造した化合物(45mg)をイソプロパノール(6mL)に溶解した溶液)

注入回数: 30回

集めたフラクションの精製方法: TFAの除去のため、集めたフラクションにトリエチルアミン(5mL)を加え、濃縮した。残渣に酢酸エチル及び水を加え、抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、目的物の光学活性体を得た。

光学純度は下記の分析条件で決定した。

カラム: CHIRALCEL OD (0.46mmI. D. x250mm)

溶離液: 0.1%TFA・n-ヘキサン溶液/0.1%TFA・イソプロパノール 溶液=
70:30

流速: 0.5mL/分

カラムの温度: 40 °C

注入量: 1 μL [化合物(1mg)をイソプロパノール(1mL)に溶解した溶液]

実施例 51

[0243] 4-(3-カルボキシプロピル)-8-[[2-メチル-4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル

]アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

実施例46で製造した化合物で製造した化合物の代わりに実施例28で製造した化合物、及び4-(4-フェニルブトキシ)安息香酸の代わりに2-メチル-4-(4-フェニルブトキシ)安息香酸を用いて、実施例47→実施例3→実施例4→実施例25と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.41(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.62-1.78 (m, 6H), 2.26 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.59-2.68 (m, 2H), 3.18-3.48 (m, 4H), 3.96-4.08 (m, 2H), 4.91-4.99 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.72-6.83 (m, 3H), 7.12-7.29 (m, 6H), 7.44 (d, 1H), 8.87 (s, 1H)。

実施例 52

[0244] 実施例27で製造した化合物の代わりに相当する化合物を用いて、実施例28→実施例25と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

[0245] 実施例52:4-(3-カルボキシプロピル)-8-{[2, 6-ジメチル-4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.29(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.63-1.85(m, 6H), 2.15-2.39 (m, 8H), 2.58-2.78 (m, 2H), 3.11-3.35 (m, 2H), 3.39-3.60 (m, 2H), 3.96-4.11 (m, 2H), 4.79-4.88 (m, 1H), 6.50-6.82 (m, 5H), 7.11-7.40(m, 5H), 8.64 (brs., 1H)。

[0246] 実施例52(1):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[(E)-2-(7-クロロ-2-キノリニル)ビニル]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.27(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.63-1.78 (m, 2H), 2.24-2.29 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.41-3.52 (m, 2H), 4.96-5.01 (m,

1H), 6.61 (d, 1H), 6.78 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.58–7.64 (m, 2H), 7.87–8.03 (m, 8H), 8.43 (d, 1H), 9.39 (s, 1H)。

[0247] 実施例52(2): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-{(Z)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸
TLC: Rf 0.45 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.60–1.81 (m, 6H), 2.26 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.83–3.97 (m, 2H), 4.90 (t, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.44–6.47 (m, 2H), 6.51–6.60 (m, 2H), 6.74 (d, 2H), 7.12–7.28 (m, 7H), 12.59 (brs, 1H)。

[0248] 実施例52(3): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.29 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 95:5:0.5);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.67–1.77 (m, 2H), 1.91–1.98 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.55–2.67 (m, 3H), 2.98–3.07 (m, 2H), 3.22–3.30 (m, 2H), 3.41–3.52 (m, 2H), 4.14 (t, 2H), 5.00 (t, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.77 (t, 1H), 7.04–7.25 (m, 7H), 7.89 (d, 2H), 9.20 (s, 1H)。

[0249] 実施例52(4): 8-{[4-(ベンジルオキシ)ベンゾイル]アミノ}-4-(3-カルボキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.39 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 90:10:0.5);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.66–1.76 (m, 2H), 2.26 (t, 2H), 3.20–3.30 (m, 2H), 3.40–3.51 (m, 2H), 4.99 (t, 1H), 5.19 (s, 2H), 6.59 (dd, 1H), 6.76 (t, 1H), 7.11–7.18 (m, 3H), 7.32–7.46 (m, 5H), 7.88 (d, 2H), 9.20 (s, 1H), 12.13 (brs, 1H), 13.00 (brs, 1H)。

[0250] 実施例52(5): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-[(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]

-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.32(塩化メチレン:メタノール:酢酸=80:20:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.63-1.78 (m, 2H), 2.26 (t, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.39-3.51 (m, 2H), 5.00 (t, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 9.09 (s, 1H)。

[0251] 実施例52(6):4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゾイル]アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.24(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.65-1.77 (m, 2H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 4.03 (t, 2H), 5.00 (t, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.15-7.30 (m, 6H), 7.87 (d, 2H), 9.19 (s, 1H)。

[0252] 実施例52(7):4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-(5-フェニルペンチル)オキシ]ベンゾイル)アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.29(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.38-1.47 (m, 2H), 1.57-1.79 (m, 6H), 2.26 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.39-3.50 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 4.91-4.98 (m, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.12-7.28 (m, 6H), 7.86 (d, 2H), 9.16 (s, 1H)。

[0253] 実施例52(8):4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-(6-フェニルヘキシル)オキシ]ベンゾイル)アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.33(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.26-1.51 (m, 4H), 1.52-1.65 (m, 2H), 1.65-1.83 (m, 4H), 2.27 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 3.12-3.30 (m, 2H), 3.38-3.56 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 4.90-4.

98(m, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.09–7.40 (m, 6H), 7.87 (d, 2H)。

[0254] 実施例52(9):4-(3-カルボキシプロピル)-8-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルアセチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.29(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.55–1.87 (m, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.41–2.90 (m, 5H), 2.94–3.12 (m, 2H), 3.13–3.31 (m, 2H), 3.34–3.60 (m, 2H), 4.94 (t, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.70 (t, 1H), 7.04–7.14 (m, 2H), 7.15–7.32 (m, 3H), 8.98 (s, 1H), 12.55 (s, 2H)。

[0255] 実施例52(10):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[(7-フェニルヘプチル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.51(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.20–1.48 (m, 6H), 1.50–1.64 (m, 2H), 1.64–1.84 (m, 4H), 2.27 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 3.14–3.59 (m, 4H), 4.03 (t, 2H), 4.98 (t, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.09–7.34 (m, 6H), 7.87 (d, 2H), 9.18 (s, 1H), 12.61 (s, 2H)。

[0256] 実施例52(11):4-(3-カルボキシプロピル)-8-[[4-(シクロヘプチルオキシ)ベンゾイル]アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.56(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.34–1.83 (m, 12H), 1.84–2.08 (m, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.94–3.73 (m, 4H), 4.46–4.73 (m, 1H), 4.77–5.04 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.74 (t, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 9.14 (s, 1H)。

[0257] 実施例52(12):8-[[2-(ベンジルベンジルオキシ)ベンゾイル]アミノ]-4-(3-カルボキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.33(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.54–1.84 (m, 2H), 2.26 (t, 2H), 3.00–3.60 (m, 4H), 4.50–4.81 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 6.53 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.22–7.41 (m, 4H), 7.42–7.60 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 10.53 (s, 1H)。

- [0258] 実施例52(13):8-([3-(ベンジルオキシ)ベンゾイル]アミノ)-4-(3-カルボキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC:Rf 0.33(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.53–1.88 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 3.08–3.59 (m, 4H), 4.97 (t, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.78 (t, 1H), 7.09–7.28 (m, 2H), 7.27–7.66 (m, 8H), 9.29 (s, 1H), 11.85–13.34 (m, 2H)。

- [0259] 実施例52(14):4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-(2-フェニルエトキシ)ベンゾイル]アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC:Rf 0.49(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.57–1.83 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.93–3.14 (m, 2H), 3.15–3.63 (m, 4H), 4.27 (t, 2H), 4.98 (t, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.12–7.62 (m, 6H), 7.87 (d, 2H), 9.19 (s, 1H)。

- [0260] 実施例52(15):4-(3-カルボキシプロピル)-8-([2-(3-フェニルプロポキシ)ベンゾイル]アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC:Rf 0.26(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.59–1.79 (m, 2H), 2.05–2.21 (m, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.59–2.85 (m, 2H), 3.04–3.58 (m, 4H), 4.03–4.46 (m, 2H), 4.86 (t, 1H), 6.39–6.63 (m, 1H), 6.76 (t, 1H), 7.02–7.37 (m, 7H), 7.42–7.66 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 10.28 (s, 1H)。

[0261] 実施例52(16):4-(3-カルボキシプロピル)-8-{[3-(3-フェニルプロポキシ)ベンゾイル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC:Rf 0.27(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.59-1.83 (m, 2H), 1.92-2.13 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.64-2.87 (m, 2H), 3.06-3.60 (m, 4H), 4.04 (t, 2H), 4.96 (t, 1H), 6.51-6.68 (m, 1H), 6.78 (t, 1H), 7.07-7.56 (m, 10H), 9.30 (s, 1H)。

[0262] 実施例52(17):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({2-[(5-フェニルペンチル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC:Rf 0.38(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.28-1.49 (m, 2H), 1.50-1.92 (m, 6H), 2.26 (t, 2H), 2.47-2.59 (m, 2H), 3.08-3.63 (m, 4H), 4.24 (t, 2H), 5.00 (t, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.75 (t, 1H), 7.03-7.29 (m, 7H), 7.47-7.58 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 10.32 (s, 1H)。

[0263] 実施例52(18):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({2-[(6-フェニルヘキシル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC:Rf 0.34(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.12-1.63 (m, 6H), 1.60-1.99 (m, 4H), 2.27 (t, 2H), 2.38-2.63 (m, 2H), 2.95-3.66 (m, 4H), 4.01-4.44 (m, 2H), 4.83-5.11 (m, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 7.01-7.32 (m, 7H), 7.41-7.63 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 10.31 (s, 1H)。

[0264] 実施例52(19):4-(3-カルボキシプロピル)-8-[(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC:Rf 0.40(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.72 (t, 2H), 2.27 (t, 2H), 3.23–3.25 (m, 2H), 3.47–3.49 (m, 2H), 5.03 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.92–7.01 (m, 2H), 7.38 (ddd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 10.65 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 12.15 (s, 1H), 13.28 (s, 1H)。

[0265] 実施例52(20): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-[(3-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.20 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 9:1:0.05);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.69–1.76 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 3.2–3.25 (m, 2H), 3.41–3.52 (m, 2H), 5.01 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.94–6.98 (m, 1H), 7.22–7.31 (m, 4H), 9.13 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 12.91 (s, 1H)。

[0266] 実施例52(21): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-{[2-(2-フェニルエトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.72 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 9:1:0.05);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.61–1.80 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 3.23–3.32 (m, 2H), 3.39–3.60 (m, 2H), 4.30–4.54 (m, 2H), 5.05 (t, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.16–7.35 (m, 6H), 7.53 (ddd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 10.29 (s, 1H), 12.19 (s, 2H)。

[0267] 実施例52(22): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-{[2-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.72 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 9:1:0.05);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.63–1.78 (m, 4H), 1.79–1.93 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 3.19–3.26 (m, 2H), 3.35–3.55 (m, 2H), 4.28 (t, 2H), 4.93 (t, 1H), 6.53 (dd, 1H)

, 6.76 (dd, 1H), 7.05–7.27 (m, 7H), 7.53 (ddd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.07 (dd, 1H), 10.29 (s, 1H), 12.31 (s, 2H)。

[0268] 実施例52(23):4-(3-カルボキシプロピル)-8-{[3-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.61(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.69–1.79 (m, 6H), 2.27 (t, 2H), 2.58–2.70 (m, 2H), 3.20–3.28 (m, 2H), 3.42–3.49 (m, 2H), 4.01–4.10 (m, 2H), 4.97 (t, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.05–7.32 (m, 7H), 7.36–7.50 (m, 3H), 9.29 (s, 1H), 12.47 (s, 2H)。

[0269] 実施例52(24):4-(3-カルボキシプロピル)-8-{[3-(2-フェニルエトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.59(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.72 (qd, 2H), 2.27 (t, 2H), 3.06 (t, 2H), 3.15–3.29 (m, 2H), 3.39–3.51 (m, 2H), 4.27 (t, 2H), 4.98 (t, 1H), 6.57–6.65 (m, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.11–7.25 (m, 3H), 7.28–7.36 (m, 4H), 7.38–7.49 (m, 3H), 9.32 (s, 1H), 12.30 (s, 2H)。

[0270] 実施例52(25):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({3-[(6-フェニルヘキシル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.53(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.29–1.51 (m, 4H), 1.59 (dt, 2H), 1.67–1.78 (m, 4H), 2.27 (t, 2H), 2.52–2.60 (m, 2H), 3.22–3.35 (m, 2H), 3.41–3.51 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 4.96 (t, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.11–7.20 (m, 5H), 7.21–7.29 (m, 2H), 7.38–7.48 (m, 3H), 9.29 (s, 1H),

12.37 (s, 2H)。

[0271] 実施例52(26):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({3-[(5-フェニルペンチル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.53(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.39-1.52 (m, 2H), 1.56-1.83 (m, 6H), 2.27 (t, 2H), 2.54-2.64 (m, 2H), 3.16-3.27 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.95 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.10-7.30 (m, 7H), 7.36-7.50 (m, 3H), 9.29 (s, 1H)。

[0272] 実施例52(27):4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-(4-ペンテニルオキシ)ベンゾイル]アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.51(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.61-1.94 (m, 4H), 2.10-2.34 (m, 4H), 3.13-3.27 (m, 2H), 3.38-3.57 (m, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.92-5.10 (m, 3H), 5.73-5.98 (m, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.99-7.09 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 9.19 (s, 1H), 12.17 (s, 2H)。

[0273] 実施例52(28):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[(4-メチル-3-ペンテニル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.47(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.53-1.81 (m, 8H), 2.16-2.32 (m, 2H), 2.35-2.47 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.39-3.56 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 4.99 (s, 1H), 5.12-5.26 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.12-7.26 (m, 1H), 7.88 (d, 2H), 9.19 (s, 1H), 12.09 (s, 2H)。

[0274] 実施例52(29):4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-(5-ヘキセニルオキシ)ベ

ンゾイル]アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.64(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.43-1.58 (m, 2H), 1.66-1.80 (m, 4H),
 , 2.03-2.14 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H),
 3.39-3.54 (m, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.92-5.08 (m, 3H), 5.
 74-5.91 (m, , 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.99-7
 .07 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.83-7.91 (m, 2H), 9.19 (s
 , 1H), 12.13 (s, 1H), 12.91 (s, 1H)。

[0275] 実施例52(30):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[(4-メチルペンチル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.66(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO-d₆): δ 0.88 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 1.22-1.36
 (m, 2H), 1.57 (td, 1H), 1.67-1.80 (m, 4H), 2.27 (t, 2
 H), 3.19-3.26 (m, 2H), 3.38-3.54 (m, 2H), 4.03 (t, 2H)
 , 5.00 (t, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.03 (d, 2
 H), 7.18 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 9.19 (s, 1H), 12.12 (s,
 1H), 13.00 (s, 1H)。

[0276] 実施例52(31):4-(3-カルボキシプロピル)-8-{{4-[(4-フルオロプロトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.52(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.63-1.92 (m, 6H), 2.19-2.34 (m, 2H)
 , 3.16-3.28 (m, 2H), 3.39-3.57 (m, 2H), 4.09 (t, 2H),
 4.43 (t, 1H), 4.59 (t, 1H), 5.01 (t, 1H), 6.59 (dd, 1H)
 , 6.77 (dd, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.78-7.97
 (m, 2H), 9.19 (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 13.02 (s, 1H)。

[0277] 実施例52(32):4-(3-カルボキシプロピル)-8-{{4-[(4, 4, 4-トリフルオロプロトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.55(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.64-1.79 (m, 2H), 1.88-2.03 (m, 2H), 2.23-2.32 (m, 2H), 2.34-2.46 (m, 2H), 3.17-3.27 (m, 2H), 3.39-3.54 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 5.00 (t, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.03-7.11 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.82-7.97 (m, 2H), 9.20 (s, 1H), 12.09 (s, 1H), 13.02 (s, 1H)。

[0278] 実施例52(33):4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-(2-フェノキシエトキシ)ベンゾイル]アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.64(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.63-1.81 (m, 2H), 2.28 (t, 2H), 3.16-3.27 (m, 2H), 3.38-3.55 (m, 2H), 4.30-4.36 (m, 2H), 4.38-4.43 (m, 2H), 4.98-5.05 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.91-7.02 (m, 3H), 7.07-7.14 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.25-7.34 (m, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.22 (s, 1H), 12.16 (s, 1H), 12.95 (s, 1H)。

[0279] 実施例52(34):4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-[(5-メチル-3-イソオキサゾリル)メトキシ]ベンゾイル]アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.50(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.64-1.80 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.19-3.27 (m, 2H), 3.37-3.55 (m, 2H), 5.00 (t, 1H), 5.24 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.06-7.21 (m, 3H), 7.84-7.93 (m, 2H), 9.22 (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 12.90 (s, 1H)。

[0280] 実施例52(35):8-([4-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]ベンゾイル]アミノ)-4-(3-カルボキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.70 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.64–1.80 (m, 2H), 1.94–2.09 (m, 2H), 2.22–2.32 (m, 2H), 3.18–3.27 (m, 2H), 3.38–3.53 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 4.48 (s, 2H), 5.00 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.97–7.08 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.22–7.37 (m, 4H), 7.81–7.91 (m, 2H), 9.18 (s, 1H), 12.09 (s, 1H), 13.03 (s, 1H)。

[0281] 実施例52(36):8-([4-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメトキシ)ベンゾイル]アミノ)-4-(3-カルボキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.58(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.65–1.80 (m, 2H), 2.20–2.34 (m, 2H), 3.19–3.27 (m, 2H), 3.39–3.53 (m, 2H), 4.99 (t, 1H), 5.71 (s, 2H), 6.55–6.63 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.19–7.28 (m, 2H), 7.41–7.50 (m, 1H), 7.51–7.59 (m, 1H), 7.87–7.95 (m, 2H), 7.99–8.06 (m, 1H), 8.09–8.16 (m, 1H), 9.24 (s, 1H), 12.13 (s, 1H), 12.93 (s, 1H)。

[0282] 実施例52(37):4-(3-カルボキシプロピル)-8-[(4-{4-[(4'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)オキシ]ブトキシ}ベンゾイル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.76(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.73 (t, 2H), 1.85–1.94 (m, 4H), 2.21–2.36 (m, 2H), 3.19–3.26 (m, 2H), 3.40–3.51 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.99–4.19 (m, 4H), 4.88–5.04 (m, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.92–7.02 (m, 4H), 7.03–7.12 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.44–7.58 (m, 4H), 7.83–7.98 (m, 2H), 9.18 (s, 1H), 12.01 (s, 1H), 12.94 (s, 1H)。

[0283] 実施例52(38):4-(3-カルボキシプロピル)-8-[[4-(3-フェノキシプロポキシ)ベンゾイル]アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC:Rf 0.41(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.62-1.82 (m, 2H), 2.08-2.37 (m, 4H), 3.15-3.27 (m, 2H), 3.36-3.52 (m, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 5.00 (t, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.85-6.98 (m, 3H), 7.07 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.24-7.38 (m, 2H), 7.89 (d, 2H), 9.19 (s, 1H), 12.16 (s, 1H), 12.92 (s, 1H)。

[0284] 実施例52(39):4-(3-カルボキシプロピル)-8-[[4-(4-フェノキシブトキシ)ベンゾイル]アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC:Rf 0.43(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.63-1.79 (m, 2H), 1.83-1.95 (m, 4H), 2.23-2.33 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.38-3.53 (m, 2H), 3.97-4.07 (m, 2H), 4.08-4.17 (m, 2H), 4.99 (t, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.86-6.98 (m, 3H), 7.05 (d, 2H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.23-7.33 (m, 2H), 7.88 (d, 2H), 9.19 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 13.02 (s, 1H)。

[0285] 実施例52(40):8-([4-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]ベンゾイル]アミノ)-4-(3-カルボキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC:Rf 0.40(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.65-1.81 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 3.19-3.27 (m, 2H), 3.39-3.55 (m, 2H), 3.73-3.83 (m, 2H), 4.19-4.27 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 5.01 (t, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.24-7.39 (m, 5H), 7.88 (d, 2H), 9.20 (s, 1H), 12.09 (s, 1H), 12.81 (s, 1H)。

[0286] 実施例52(41):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[2-(2-ナフチル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.38(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.59-1.81 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 3.17-3.27 (m, 2H), 3.37-3.55 (m, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.92-5.03 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.01-7.23 (m, 3H), 7.38-7.63 (m, 3H), 7.81-8.03 (m, 6H), 9.14-9.25 (m, 1H), 12.14 (s, 1H), 12.90 (s, 1H)。

[0287] 実施例52(42):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[2-(1-ナフチル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.38(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.63-1.80 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 3.14-3.30 (m, 2H), 3.38-3.52 (m, 2H), 3.56 (t, 2H), 4.39 (t, 2H), 4.84-5.02 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.42-7.62 (m, 4H), 7.79-7.99 (m, 4H), 8.17 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 12.51 (s, 2H)。

[0288] 実施例52(43):4-(3-カルボキシプロピル)-8-{[4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.56(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.61-1.80 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.74-2.84 (m, 2H), 2.86-2.99 (m, 1H), 3.02-3.17 (m, 2H), 3.17-3.28 (m, 2H), 3.38-3.55 (m, 2H), 4.06 (d, 2H), 4.93-5.03 (m, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.96-7.30 (m, 7H), 7.82-7.95 (m, 2H), 9.19 (s, 1H), 12.10 (s, 2H)。

[0289] 実施例52(44):4-(3-カルボキシプロピル)-8-{[4-(2-ナフチルメトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.32(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.54-1.79 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 3.12-3.27 (m, 2H), 3.38-3.58 (m, 2H), 4.93-5.03 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 6.52-6.63 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.13-7.25 (m, 3H), 7.46-7.65 (m, 3H), 7.84-8.05 (m, 6H), 9.20 (s, 1H), 12.23 (s, 2H)。

[0290] 実施例52(45):4-(3-カルボキシプロピル)-8-{[4-(1-ナフチルメトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.28(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO-d₆) 1.64-1.80 (m, 2H), 2.17-2.33 (m, 2H), 3.17-3.27 (m, 2H), 3.39-3.53 (m, 2H), 4.90-5.05 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 6.52-6.63 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.12-7.28 (m, 3H), 7.44-7.63 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.83-8.02 (m, 4H), 8.06-8.20 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), 12.44 (s, 1H), 12.98 (s, 1H)。

[0291] 実施例52(46):4-(3-カルボキシプロピル)-8-{[4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルオキシ)ベンゾイル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.39 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.59-1.87 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 3.04 (dd, 2H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.32-3.56 (m, 4H), 5.00 (t, 1H), 5.24-5.44 (m, 1H), 6.54-6.64 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.11-7.31 (m, 5H), 7.79-7.95 (m, 2H), 9.19 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 12.93 (s, 1H)。

[0292] 実施例52(47):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)プロポキシ]ベンゾイル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾ

オキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.40 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.53-1.93 (m, 7H), 2.13-2.33 (m, 2H), 2.57 (t, 2H), 3.00 (d, 1H), 3.05 (d, 1H), 3.17-3.27 (m, 2H), 3.38-3.54 (m, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.99 (t, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.96-7.12 (m, 4H), 7.14-7.23 (m, 3H), 7.88 (d, 2H), 9.18 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 12.99 (s, 1H)。

- [0293] 実施例52(48):4-(3-カルボキシプロピル)-8-[(1-フェニル-5-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 0.72 (t, 3H), 1.43 (sixtet, 2H), 1.73 (quintet, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.44-3.46 (m, 2H), 4.94 (t, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.47-7.60 (m, 5H), 8.19 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 12.48 (bs, 2H)。

- [0294] 実施例52(49):4-(3-カルボキシプロピル)-8-[(2-キノキサリニルカルボニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.24 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.75 (quintet, 2H), 2.29 (t, 2H), 3.28-3.31 (m, 2H), 3.54 (d, 2H), 5.16 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.01-8.06 (m, 2H), 8.20-8.26 (m, 2H), 9.61 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 12.09 (bs, 1H), 13.26 (bs, 1H)。

- [0295] 実施例52(50):8-[(1-ベンゾチエン-2-イルカルボニル)アミノ]-4-(3-カルボキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.74 (quintet, 2H), 2.27 (t, 2H), 3.24–3.30 (m, 2H), 3.47–3.50 (m, 2H), 5.02 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.43–7.51 (m, 2H), 7.96–8.06 (m, 2H), 9.61 (s, 1H), 12.09 (bs, 1H), 13.03 (bs, 1H)。

[0296] 実施例52(51): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-[(4-ペンチルベンゾイル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC: Rf 0.32 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 0.86 (t, 3H), 1.22–1.34 (m, 4H), 1.60 (quintet, 2H), 1.73 (quintet, 2H), 2.26–2.30 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.25–3.30 (m, 2H), 3.46–3.48 (m, 2H), 4.99–5.01 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.78 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 9.23 (bs, 1H), 12.05 (bs, 1H), 13.02 (bs, 1H)。

[0297] 実施例52(52): 8-[(1, 1'-ビフェニル-4-イルカルボニル)アミノ]-4-(3-カルボキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC: Rf 0.27 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.74 (quintet, 2H), 2.28 (t, 2H), 3.23–3.30 (m, 2H), 3.47–3.48 (m, 2H), 4.96–4.98 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.39–7.44 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 9.36 (s, 1H), 12.43 (bs, 2H)。

[0298] 実施例52(53): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-([3-(2-クロロフェニル)-5-メチル-4-イソオキサゾリル]カルボニル)アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.66 (quintet, 2H), 2.23 (t, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.16–3.21 (m, 2H), 3.28–3.42 (m, 2H), 4.62 (

t, 1H), 6.49 (t, 1H), 6.69 (t, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.48-7.62 (m, 4H), 8.25 (s, 1H), 12.28 (bs, 2H)。

[0299] 実施例52(54):4-(3-カルボキシプロピル)-8-(ヘプタノイルアミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.17(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 0.85 (t, 3H), 1.23-1.39 (m, 6H), 1.55 (quintet, 2H), 1.70 (quintet, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.34 (t, 2H), 3.19-3.40 (m, 2H), 3.43 (dd, 2H), 4.95 (t, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.68 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 12.45 (bs, 2H)。

[0300] 実施例52(55):4-(3-カルボキシプロピル)-7-[[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.23(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.49-1.93 (m, 6H), 2.26 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 3.11-3.56 (m, 4H), 4.05 (t, 2H), 4.85 (t, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.06-7.42 (m, 7H), 7.87 (d, 2H), 9.75 (s, 1H)。

[0301] 実施例52(56):4-(3-カルボキシプロピル)-7-[[3-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.33(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.51-1.98 (m, 6H), 2.27 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.95-3.60 (m, 4H), 3.92-4.24 (m, 2H), 4.84 (t, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.99-7.34 (m, 8H), 7.33-7.70 (m, 3H), 9.87 (s, 1H)。

[0302] 実施例52(57):4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-(4-フルオロフェニル)ブトキシ]ベンゾイル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.30(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.62–1.82 (m, 6H), 2.27 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 3.15–3.27 (m, 2H), 3.38–3.58 (m, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.99 (t, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.92–7.13 (m, 4H), 7.15–7.33 (m, 3H), 7.78–7.99 (m, 2H), 9.17 (s, 1H), 12.13 (s, 2H)。

[0303] 実施例52(58): 4-(3-カルボキシプロピル)-6-{[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.31 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.62–1.87 (m, 6H), 2.28 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.09–3.56 (m, 4H), 3.96–4.15 (m, 2H), 4.83 (t, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.07–7.40 (m, 7H), 7.89 (d, 2H), 9.74 (s, 1H)。

[0304] 実施例52(59): 4-(3-カルボキシプロピル)-6-{[3-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.31 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.64–1.90 (m, 6H), 2.27 (t, 2H), 2.56–2.71 (m, 2H), 3.10–3.57 (m, 4H), 3.92–4.17 (m, 2H), 4.81 (t, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.05–7.53 (m, 10H), 9.85 (s, 1H)。

[0305] 実施例52(60): 8-({4-[4-(ベンジルオキシ)ブトキシ]ベンゾイル}アミノ)-4-(3-カルボキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.37 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.51–1.96 (m, 6H), 2.27 (t, 2H), 3.11–3.58 (m, 6H), 4.06 (t, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.99 (t, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.13–7.42 (m, 6H), 7.87 (d, 2H), 9.18 (s, 1H)。

[0306] 実施例52(61): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[4-(4-メチルフェニル)ブ

トキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.37(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.58-1.84 (m, 6H), 2.14-2.34 (m, 5H), 2.59 (t, 2H), 3.14-3.31 (m, 2H), 3.37-3.59 (m, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.99 (t, 1H), 6.59 (t, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.95-7.13 (m, 6H), 7.19 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 9.17 (s, 1H)。

[0307] 実施例52(62):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[4-(4-メトキシフェニル)ブトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.37(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.56-1.87 (m, 6H), 2.17-2.36 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 3.12-3.38 (m, 2H), 3.38-3.56 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.06 (t, 2H), 4.83-5.12 (m, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.80-6.89 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.07-7.17 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 9.17 (s, 1H)。

[0308] 実施例52(63):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[4-(2-メチルフェノキシ)ブトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.36(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.58-2.03 (m, 6H), 2.12(s, 3H), 2.27 (t, 2H), 3.11-3.61 (m, 4H), 3.96-4.09 (m, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.92 (t, 1H), 6.52-6.63 (m, 1H), 6.69-6.86 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.09-7.17 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 9.16 (s, 1H)。

[0309] 実施例52(64):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[4-(3-メチルフェノキシ)

プトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC:Rf 0.36(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.58-2.02 (m, 6H), 2.17-2.34 (m, 5H), 3.09-3.56 (m, 4H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.06-4.19 (m, 2H), 4.80-4.97 (m, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.66-6.83 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.74-8.00 (m, 2H), 9.16 (s, 1H)。

[0310] 実施例52(65):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[4-(4-メチルフェノキシ)プトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC:Rf 0.36(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.63-1.95 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.27 (t, 2H), 3.14-3.54 (m, 4H), 3.92-4.05 (m, 2H), 4.11 (t, 2H), 4.96 (t, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.69-6.87 (m, 3H), 6.97-7.12 (m, 4H), 7.13-7.25 (m, 1H), 7.88 (d, 2H), 9.17 (s, 1H)。

[0311] 実施例52(66):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[4-(2-フルオロフェノキシ)プトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC:Rf 0.29(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.58-1.97 (m, 6H), 2.26 (t, 2H), 3.03-3.57 (m, 4H), 4.03-4.23 (m, 4H), 4.76-4.94 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.74 (t, 1H), 6.85-6.97 (m, 1H), 6.98-7.31 (m, 6H), 7.87 (d, 2H), 9.17 (s, 1H)。

[0312] 実施例52(67):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[4-(2-メトキシフェノキシ)プトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC:Rf 0.29(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.56–2.03 (m, 6H), 2.26 (t, 2H), 3.14 3.54 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.75–4.96 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.74 (t, 1H), 6.81–6.99 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 9.17 (s, 1H)。

[0313] 実施例52(68):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[4-(2-クロロフェノキシ)ブトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.29(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.58–2.03 (m, 6H), 2.27 (t, 2H), 3.11–3.56 (m, 4H), 4.05–4.20 (m, 4H), 4.95 (t, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.89–6.98 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.12–7.23 (m, 2H), 7.24–7.33 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.88 (d, 2H), 9.19 (s, 1H)。

[0314] 実施例52(69):4-(3-カルボキシプロピル)-8-[(4-{4-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ブトキシ}ベンゾイル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.29(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.60–2.00 (m, 6H), 2.27 (t, 2H), 2.93–3.61 (m, 4H), 3.96–4.29 (m, 4H), 4.95 (t, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.99–7.13 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.56–7.68 (m, 2H), 7.88 (d, 2H), 9.19 (s, 1H)。

[0315] 実施例52(70):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[3-(2-フルオロフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.35(メタノール:塩化メチレン:酢酸=1:9:0.1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.60–1.82 (m, 2H), 2.09–2.36 (m, 4H), 3.13–3.61 (m, 4H), 4.10–4.33 (m, 4H), 5.00 (t, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.85–6.99 (m, 1H), 7.01–7.30 (m, 6H), 7.88 (d, 2H), 9.21 (s, 1H)。

- [0316] 実施例52(71): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[3-(3-フルオロフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC: R_f 0.34 (メタノール: 塩化メチレン: 酢酸 = 1:9:0.1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.61–1.81 (m, 2H), 2.10–2.34 (m, 4H), 3.10–3.56 (m, 4H), 4.05–4.31 (m, 4H), 4.89–5.06 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.68–6.88 (m, 4H), 7.07 (d, 2H), 7.13–7.37 (m, 2H), 7.88 (d, 2H), 9.20 (s, 1H)。

- [0317] 実施例52(72): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[3-(3-クロロフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC: R_f 0.51 (塩化メチレン: メタノール: 水 = 8:2:0.2);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.65–1.79 (m, 2H), 2.13–2.32 (m, 4H), 3.20–3.28 (m, 2H), 3.40–3.50 (m, 2H), 4.12–4.25 (m, 4H), 4.96–4.92 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.90–7.11 (m, 5H), 7.20 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.89 (d, 2H), 9.19 (s, 1H)。

- [0318] 実施例52(73): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC: R_f 0.51 (塩化メチレン: メタノール: 水 = 8:2:0.2);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.65–1.78 (m, 2H), 2.17–2.32 (m, 4H), 3.20–3.30 (m, 2H), 3.43–3.50 (m, 2H), 4.18–4.29 (m, 4H), 4.98 (t, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.91–6.

98 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.25–7.33 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 9.21 (s, 1H)。

[0319] 実施例52(74):4-(3-カルボキシプロピル)-8-[(4-{3-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]プロポキシ}ベンゾイル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.51(塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.65–1.78 (m, 2H), 2.16–2.31 (m, 4H), 3.20–3.29 (m, 2H), 3.43–3.48 (m, 2H), 4.19–4.27 (m, 4H), 4.97 (t, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.23–7.31 (m, 3H), 7.51 (t, 1H), 7.88 (d, 2H), 9.20 (s, 1H)。

[0320] 実施例52(75):4-(3-カルボキシプロピル)-8-[(4-{3-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]プロポキシ}ベンゾイル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.51(塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.64–1.79 (m, 2H), 2.16–2.31 (m, 4H), 3.19–3.31 (m, 2H), 3.40–3.52 (m, 2H), 4.22 (t, 2H), 4.28 (t, 2H), 5.01 (t, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 7.01–7.13 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.56–7.67 (m, 2H), 7.88 (d, 2H), 9.21 (s, 1H)。

[0321] 実施例52(76):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[3-(2-メチルフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.51(塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.64–1.81 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.16–2.31 (m, 4H), 3.19–3.29 (m, 2H), 3.39–3.55 (m, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 5.01 (t, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.73–6.86 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.10–

7.15 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 9.21 (s, 1H)
).

[0322] 実施例52(77):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.23(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.64-1.80 (m, 2H), 2.20 (t, 2H), 2.27 (t, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.42-3.54 (m, 2H), 4.11 (t, 2H), 4.21 (t, 2H), 4.97 (s, 1H), 6.57-6.63 (m, 2H), 6.76 (t, 1H), 6.86-7.19 (m, 6H), 7.88 (d, 2H), 9.20 (s, 1H), 12.49 (bs, 2H)。

[0323] 実施例52(78):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[3-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.23(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.67-1.83 (m, 2H), 2.10-2.39 (m, 4H), 3.19-3.29 (m, 2H), 3.41-3.54 (m, 2H), 4.13-4.42 (m, 4H), 4.96 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 7.00-7.30 (m, 5H), 7.42 (dd, 1H), 7.88 (d, 2H), 9.21 (s, 1H), 12.41 (bs, 2H)。

[0324] 実施例52(79):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[3-(4-クロロフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.49(塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.66-1.81 (m, 2H), 2.12-2.36 (m, 4H), 3.19-3.29 (m, 2H), 3.39-3.54 (m, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.21 (t, 2H), 5.01 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.31 (d, 2

H), 7.88 (d, 2H), 9.20 (s, 1H)。

- [0325] 実施例52(80):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[3-(4-メチルフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC:Rf 0.51(塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.66-1.81 (m, 2H), 2.11-2.21 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.27 (t, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.21 (t, 2H), 5.00 (t, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.03-7.12 (m, 4H), 7.19 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 9.19 (s, 1H)。

- [0326] 実施例52(81):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[3-(3-メチルフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC:Rf 0.48(塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.67-1.80 (m, 2H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.23-2.34 (m, 5H), 3.19-3.29 (m, 2H), 3.39-3.56 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.21 (t, 2H), 5.00 (t, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.70-6.82 (m, 4H), 7.07 (d, 2H), 7.11-7.24 (m, 2H), 7.89 (d, 2H), 9.19 (s, 1H)。

- [0327] 実施例52(82):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[4-(3-クロロフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC:Rf 0.25 (塩化メチレン:メタノール=4:1);

NMR (DMSO-d₆):δ 0.76-1.29 (m, 4H), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.82-1.95 (m, 4H), 2.20-2.34 (m, 2H), 3.98-4.18 (m, 4H), 4.63-4.77 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.63-7.37 (m, 8H), 7.88 (d, 2H), 9.15 (brs, 1H)。

- [0328] 実施例52(83):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[3-(2,6-ジクロロフェノキ

シ)プロポキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.50 (塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR (DMSO-d₆): δ 1.66-1.81 (m, 2H), 2.18-2.32 (m, 4H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.40-3.54 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.97-5.02 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.12-7.22 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 2H) 7.85-7.94 (d, 2H), 9.20 (s, 1H)。

[0329] 実施例52(84):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[3-(2, 6-ジメチルフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.50 (塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR (DMSO-d₆): δ 1.66-1.81 (m, 2H), 2.13-2.24 (m, 8H), 2.28 (t, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.39-3.56 (m, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 5.01 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.85-6.94 (m, 1H), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 9.21 (s, 1H)。

[0330] 実施例52(85):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)ブトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.27 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR (DMSO-d₆): δ 1.62-2.01 (m, 6H), 2.27 (t, 2H), 3.16-3.55 (m, 4H), 4.04-4.23 (m, 4H), 4.98 (t, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.98-7.29 (m, 6H), 7.88 (d, 2H), 9.18 (s, 1H)。

[0331] 実施例52(86):4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[4-(2, 6-ジクロロフェノキシ)ブトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.34 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR (DMSO- d_6): δ 1.61–2.08 (m, 6H), 2.27 (t, 2H), 3.16–3.57 (m, 4H), 3.97–4.26 (m, 4H) 4.98 (t, 1H) 6.59 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.12–7.26 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 9.19 (s, 1H)。

実施例 53

[0332] 4-(4-メトキシ-4-オキソブチル)-8-{[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

実施例30で製造した化合物(145mg)のイソプロパノール(1mL)-テトラヒドロフラン(1mL)溶液に2M水酸化ナトリウム水溶液(0.126mL)を加え、氷冷下で4時間、室温で11時間攪拌した。2M塩酸(0.126mL)を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=99:1~96:4)で精製し、目的物(101mg)を得た。

TLC:Rf 0.41 (塩化メチレン:メタノール=85:15);

NMR(CDCl₃/CD₃OD): δ 1.71–1.91 (m, 6H), 2.35 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.14–3.31 (m, 2H), 3.40–3.55 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.97 (t, 2H), 4.70–4.75 (m, 1H), 6.53 (d, 1H), , 6.79 (t, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.10–7.26 (m, 5H), 7.34 (d, 1H), 7.85 (d, 2H)。

実施例 54

[0333] メチル 4-(8-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ-2-[(フェニルスルホン)アミノ]カルボニル-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタノアート

実施例53で製造した化合物(100mg)の塩化メチレン(2mL)溶液にベンゼンスルホンアミド(29mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(42mg)及び4-ジメチルアミノピリジン(27mg)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し

た。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:酢酸エチル=90:10→塩化メチレン:メタノール=97:3→80:20)で精製し、目的物(68mg)を得た。

TLC:Rf 0.57(塩化メチレン:メタノール=90:10);

NMR(CD₃OD): δ 1.63–1.93 (m, 6H), 2.22–2.78 (m, 2H), 2.69 (t, 2H), 3.02–3.18 (m, 2H), 3.30–3.34 (m, 1H), 3.49 (dd, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.05–4.10 (m, 2H), 4.78 (t, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.90–6.96 (m, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.12–7.28 (m, 5H), 7.41–7.47 (m, 2H), 7.53–7.59 (m, 1H), 7.78–7.80 (m, 2H), 7.95 (d, 2H)。

実施例 55

- [0334] 4-(8-{[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-2-[(フェニルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジンを4-イル)ブタン酸
実施例7で製造した化合物の代わりに実施例54で製造した化合物を用いて、実施例8と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.48(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.43–1.82(m, 6H), 2.16(t, 2H), 2.64(t, 2H), 2.98–3.18 (m, 2H), 3.24–3.42 (m, 2H), 4.02–4.16 (m, 2H), 4.93–5.03 (m, 1H), 6.58–6.61 (m, 1H), 6.79–6.89 (m, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.13–7.30 (m, 5H), 7.50–7.55 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 9.83 (brs, 1H), 12.06 (brs, 1H), 12.55 (brs, 1H)。

- [0335] 実施例55(1)→実施例55(21)

実施例30で製造した化合物又はその代わりに相当する化合物、及びベンゼンスルホンアミド又はその代わりに相当するスルホンアミド化合物を用いて、実施例53→実施例54→実施例8と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例55(1):4-(2-({[(2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)-8-

{[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸

TLC:Rf 0.48(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.36-1.61 (m, 2H), 1.66-1.83 (m, 4H), 2.12 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.96-3.15 (m, 2H), 3.16-3.49 (m, 2H), 4.02-4.15 (m, 2H), 4.84-5.13 (m, 1H), 6.55-6.67 (m, 1H), 6.76-6.92 (m, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.11-7.60 (m, 8H), 7.80-8.10 (m, 3H), 9.94 (s, 1H), 12.04 (s, 1H), 12.62 (s, 1H)。

[0336] 実施例55(2):4-(2-([4-(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ)カルボニル)-8-{[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸

TLC:Rf 0.47(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.45-1.64 (m, 2H), 1.66-1.87 (m, 4H), 2.17 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.97-3.14 (m, 2H), 3.19-3.54 (m, 2H), 3.95-4.22 (m, 2H), 4.79-5.07 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.76-6.96 (m, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.12-7.45 (m, 7H), 7.63 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 9.81 (s, 1H), 12.05 (s, 1H), 12.45 (s, 1H)。

[0337] 実施例55(3):4-(2-([2-(2-クロロフェニル)スルホニル]アミノ)カルボニル)-8-{[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸

TLC:Rf 0.58(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.59-1.93 (m, 6H), 2.17 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.99-3.09 (m, 1H), 3.14-3.35 (m, 2H), 3.69 (dd, 1H), 4.04 (t, 2H), 4.82 (s, 1H), 6.62-6.70 (m, 2H), 6.89 (t, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.14-7.34 (m, 4H), 7.34-7.52 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.25 (d, 1H)。

[0338] 実施例55(4):4-(2-([[(3-クロロフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)-8-{[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸

TLC:Rf 0.60(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.62-1.94 (m, 6H), 2.28 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 3.04-3.24 (m, 2H), 3.29 (dd, 1H), 3.64 (dd, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.71-4.85 (m, 1H), 6.61 (t, 2H), 6.89 (t, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.12-7.42 (m, 5H), 7.43-7.58 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.85-7.99 (m, 2H)。

[0339] 実施例55(5):4-(2-([[(4-クロロフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)-8-{[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸

TLC:Rf 0.56(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.62-1.64 (m, 2H), 1.73-1.75 (m, 4H), 2.21 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.12-3.14 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 4.05-4.08 (m, 2H), 4.72 (bs, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.10-7.38 (m, 6H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 9.41 (bs, 1H), 12.06 (bs, 1H), 12.64 (bs, 1H)。

[0340] 実施例55(6):4-(2-[(メチルスルホニル)アミノ]カルボニル)-8-{[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸

TLC:Rf 0.59(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.72-2.02 (m, 6H), 2.40 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 2H), 3.73 (dd, 1H), 4.02 (t, 2H), 4.87 (s, 1H), 6.64 (t, 2H), 6.85 (t, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.15-7.24 (m, 2H), 7.24-7.36 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.88 (d, 2H)。

[0341] 実施例55(7):4-(2-([(ベンジルスルホニル)アミノ]カルボニル)-8-([4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジーン-4-イル)ブタン酸

TLC:Rf 0.30(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.73-1.78 (m, 6H), 2.31 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.30-3.38 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 4.03-4.05 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.06 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.83 (t, 1H), 6.93-7.05 (m, 3H), 7.14-7.30 (m, 10H), 7.80 (t, 2H), 9.68 (bs, 1H), 11.98 (bs, 1H), 12.09 (bs, 1H)。

[0342] 実施例55(8):4-[8-([4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ)-2-([(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノ)カルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジーン-4-イル]ブタン酸

TLC:Rf 0.35(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.82-1.83 (m, 6H), 2.24-2.26 (m, 2H), 2.69 (t, 2H), 3.03-3.08 (m, 1H), 3.31 (t, 2H), 3.60-3.64 (m, 1H), 3.98-4.00 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 6.49-6.53 (m, 1H), 6.78-6.80 (m, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.16-7.20 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 3H), 7.80 (d, 2H)。

実施例55(9):4-(2-([(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ)カルボニル)-8-([4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジーン-4-イル)ブタン酸

TLC:Rf 0.52(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.52-1.59 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 4H), 2.16-2.20 (m, 2H), 2.54-2.66 (m, 2H), 3.06-3.10 (m, 2H), 3.24-3.42 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.07-4.09 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 7.05 (dd, 4H), 7.15-7.31 (m, 5H), 7.71 (d, 2H), 7.95 (d,

2H), 9.81 (bs, 1H), 12.06 (bs, 1H), 12.37 (bs, 1H)。

- [0343] 実施例55(10):4-(2-([(6-メチル-2-ピリジニル)スルホニル]アミノ)カルボニル)-8-([4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジンを4-イル)ブタン酸

TLC:Rf 0.43(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.57-1.66 (m, 2H), 1.74-1.75 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.62-2.66 (m, 2H), 3.14 (t, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 4.06-4.08 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 7.02-7.03 (m, 3H), 7.14-7.30 (m, 5H), 7.85-7.94 (m, 4H), 8.48 (s, 1H), 9.68 (bs, 1H), 12.06 (bs, 1H), 12.58 (bs, 1H)。

- [0344] 実施例55(11):4-(8-([4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ)-2-([(2-チエニル)スルホニル]アミノ)カルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジンを4-イル)ブタン酸

TLC:Rf 0.45(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.58-1.66 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 4H), 2.21 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.10-3.14 (m, 2H), 3.41-3.47 (m, 2H), 4.07-4.08 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.14-7.31 (m, 6H), 7.66 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.99 (d, 1H), 9.79 (bs, 1H), 12.06 (bs, 1H), 12.64 (bs, 1H)。

- [0345] 実施例55(12):4-(2-([(4-クロロ-3-ピリジニル)スルホニル]アミノ)カルボニル)-8-([4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジンを4-イル)ブタン酸

TLC:Rf 0.66(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.52-1.60 (m, 2H), 1.73-1.76 (m, 4H), 2.19 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.04-3.13 (m, 2H), 3.41-3.45 (m, 2H), 4.07-4.09 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 6.60 (d

, 1H), 6.80–6.92 (m, 2H), 7.06, 2H), 7.15–7.31 (m, 5H), 7.72 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.11 (dd, 1H), 8.71 (d, 1H), 9.81 (bs, 1H), 12.10 (bs, 1H), 12.70 (bs, 1H)。

[0346] 実施例55(13): 4-(2-([(3-メチルフェニル)スルホニル]アミノ)カルボニル)-8-[[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸

TLC:Rf 0.45(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.50–1.57 (m, 2H), 1.75–1.77 (m, 4H), 2.16 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 3.03–3.09 (m, 2H), 3.39–3.45 (m, 2H), 4.07–4.09 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 6.50–6.63 (m, 1H), 6.80–6.85 (m, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.16–7.31 (m, 5H), 7.39–7.50 (m, 2H), 7.53–7.57 (m, 2H), 7.96 (d, 2H), 9.88 (bs, 1H), 12.06 (bs, 1H), 12.50 (bs, 1H)。

[0347] 実施例55(14): 4-(2-[(エチルスルホニル)アミノ]カルボニル)-8-[[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸

TLC:Rf 0.68(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.06 (t, 3H), 1.73–1.75 (m, 6H), 2.28 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.37–3.31 (m, 2H), 3.54 (dd, 2H), 4.07 (t, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.90 (t, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.14–7.30 (m, 5H), 7.92 (d, 2H), 9.82 (bs, 1H), 12.01 (bs, 1H), 12.08 (bs, 1H)。

[0348] 実施例55(15): 4-{8-[[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ]-2-[(E)-2-フェニルビニル]スルホニル]アミノ}カルボニル]-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸

TLC:Rf 0.54(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.64–1.74 (m, 6H), 2.20 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 3.31–3.56 (m, 1H), 3.48 (dd, 1H), 4.06–4.05 (m, 2H), 4.99 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.80 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.20–7.33 (m, 5H), 7.38–7.58 (m, 5H), 7.69–7.72 (m, 2H), 7.92 (d, 2H), 9.73 (bs, 1H), 12.06 (bs, 1H), 12.24 (bs, 1H)。

[0349] 実施例55(16): 4-(2-([[(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル]アミノ}カルボニル)-8-{[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジンを4-イル)ブタン酸

TLC: R_f 0.46 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.65–1.75 (m, 6H), 2.22–2.24 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 3.31–3.35 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 4.06–4.07 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 7.05 (t, 2H), 7.04–7.11 (m, 1H), 7.14–7.30 (m, 5H), 7.75–7.81 (m, 1H), 7.92 (d, 2H), 9.58 (bs, 1H), 12.11 (bs, 2H)。

[0350] 実施例55(17): 4-(2-([[(3, 5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)スルホニル]アミノ}カルボニル)-8-{[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジンを4-イル)ブタン酸

TLC: R_f 0.56 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.51–1.58 (m, 2H), 1.74–1.76 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.17 (t, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 3.09 (t, 2H), 3.31–3.24 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H), 4.08 (t, 1H), 5.11 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.75–6.78 (m, 1H), 6.83 (t, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.15–7.31 (m, 5H), 7.95 (d, 2H), 10.04 (bs, 1H), 12.05 (bs, 1H), 12.88 (bs, 1H)。

[0351] 実施例55(18): 4-(8-{[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-2-([[(4-

-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)カルボニル]-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジーン-4-イル)ブタン酸

TLC:Rf 0.54(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.50-1.56 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.02-3.04 (m, 2H), 3.30-3.44 (m, 2H), 4.07-4.08 (m, 2H), 5.02 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.85-6.90 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.15-7.30 (m, 5H), 7.91-7.97 (m, 6H), 9.85 (bs, 1H), 12.05 (bs, 1H), 12.87 (bs, 1H)。

[0352] 実施例55(19):4-(2-([4-tert-ブチルフェニル]スルホニル}アミノ)カルボニル)-8-([4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ)-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジーン-4-イル)ブタン酸

TLC:Rf 0.55(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.27 (s, 9H), 1.56-1.72 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 4H), 2.18 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.01-3.11 (m, 2H), 3.30-3.41 (m, 2H), 4.07-4.08 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.85-6.98 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.15-7.30 (m, 5H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 9.80 (bs, 1H), 12.05 (bs, 1H), 12.47 (bs, 1H)。

[0353] 実施例55(20):4-(2-([tert-ブチルスルホニル]アミノ)カルボニル)-8-([4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ)-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジーン-4-イル)ブタン酸

TLC:Rf 0.57(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.18 (s, 9H), 1.70-1.78 (m, 6H), 2.26-2.31 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 2H), 3.19-3.25 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.55-3.58 (m, 1H), 4.07-4.08 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 6.64-6.68 (m, 1H), 6.81-6.84 (m, 2

H), 7.03 (d, 2H), 7.15–7.31 (m, 5H), 7.92 (d, 2H), 9.85 (bs, 1H), 11.59 (bs, 1H), 12.07 (bs, 1H)。

[0354] 実施例55(21):4-(8-{(E)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル}-2-[[フェニルスルホニル)アミノ]カルボニル]-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸

TLC:Rf 0.29(塩化メチレン:メタノール:酢酸=95:5:0.5);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.56–1.78 (m, 6H), 2.23 (t, 2H), 2.59–2.63 (m, 2H), 3.15–3.18 (m, 2H), 3.30–3.42 (m, 2H), 3.92–4.02 (m, 2H), 4.81–4.90 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.73(t, 1H), 6.88–6.93 (m, 3H), 7.04 (d, 1H), 7.10–7.30 (m, 6H), 7.40 (d, 2H), 7.56–7.61 (m, 2H), 7.66–7.71 (m, 1H), 7.90 (d, 2H), 12.08 (brs, 1H), 12.46 (brs, 1H)。

実施例 56

[0355] 4-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]-4-オキソブチル}-8-[[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

実施例53で製造した化合物の代わりに実施例33で製造した化合物、及びベンゼンスルホンアミドの代わりにメタンスルホンアミドを用いて、実施例54→実施例8と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.31(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.74–2.08 (m, 6H), 2.20–2.40 (m, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.93–3.05 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.34–3.55 (m, 2H), 3.66–3.74 (m, 1H), 4.02 (t, 2H), 4.92–4.98 (m, 1H), 6.55–6.61 (m, 1H), 6.80–6.99 (m, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.16–7.31 (m, 5H), 7.85 (d, 2H), 7.95 (brs, 1H)。

実施例 57

[0356] 4-(3-カルボキシプロピル)-7-{(E)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

2-ヒドロキシ-3-ニトロベンズアルデヒドの代わりに3-ヒドロキシ-4-ニトロベンズアルデヒド、及び1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼンの代わりに(ブロモメチル)ベンゼンを用いて、実施例42→実施例43→実施例44→実施例45→実施例6→実施例28→実施例8と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.33 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.48-1.86 (m, 6H), 2.26 (t, 2H), 2.54-2.70 (m, 2H), 3.06-3.60 (m, 4H), 3.85-4.17 (m, 2H), 4.85 (t, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.81-7.02 (m, 5H), 7.10-7.32 (m, 6H), 7.42 (d, 1H)。

[0357] 実施例57(1)→実施例57(39)

トリフェニル[4-(4-フェニルブトキシ)ベンジル]ホスホニウムクロライドの代わりに相当する化合物を用いて、実施例43→実施例44→実施例45→実施例6→実施例28→実施例8と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例57(1):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-[4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル]ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.48(塩化メチレン:メタノール:酢酸=9:1:0.05);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.25-1.49 (m, 2H), 1.54-1.85 (m, 6H), 2.13-2.34 (m, 2H), 2.54-2.71 (m, 2H), 3.02-3.27 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.98 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.86-7.01 (m, 3H), 7.03-7.31 (m, 7H), 7.37-7.52 (m, 2H), 12.22 (s, 2H)。

[0358] 実施例57(2):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-[4-(4-フェノキシブトキシ)フェニル]ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.44(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.72 (quintet, 2H), 1.84–1.88 (m, 4H), 2.26 (t, 2H), 3.22–3.30 (m, 2H), 3.42–3.44 (m, 2H), 4.02–4.04 (m, 4H), 4.83 (t, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.73 (t, 1H), 6.88–6.94 (m, 6H), 7.10 (d, 1H), 7.23–7.30 (m, 3H), 7.43 (d, 2H), 12.60 (bs, 2H)。

[0359] 実施例57(3): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-[(E)-2-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]ビニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC: R_f 0.47 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.73 (quintet, 2H), 2.01 (quintet, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 3.21–3.26 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.98 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.91–6.95 (m, 3H), 7.07–7.31 (m, 7H), 7.43 (d, 2H), 12.28 (bs, 2H)。

[0360] 実施例57(4): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-[(E)-2-[4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメトキシ)フェニル]ビニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC: R_f 0.43 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.72 (quintet, 1H), 2.27 (t, 2H), 2.71–2.94 (m, 3H), 3.04–3.12 (m, 2H), 3.21–3.25 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.99 (d, 2H), 4.98 (t, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.93–6.96 (m, 3H), 7.04–7.14 (m, 3H), 7.19–7.24 (m, 3H), 7.43 (d, 2H), 12.34 (bs, 2H)。

[0361] 実施例57(5): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-[4-[(7-クロロ-2-キノリニル)メトキシ]フェニル]ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC: R_f 0.42 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.72 (quintet, 2H), 2.26 (t, 2H), 3.20

-3.25 (m, 2H), 3.43 (d, 2H), 4.83 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.73 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.05-7.12 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.46 (d, 1H), 12.61 (bs, 2H)。

[0362] 実施例57(6): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-[(E)-2-[4-[(3-[(7-クロロ-2-キノリニル)メキシ]ベンジル)オキシ]フェニル]ビニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.70-1.77 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.46 (d, 2H), 5.00 (t, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.93-6.95 (m, 3H), 6.99-7.15 (m, 4H), 7.24 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.03-8.07 (m, 2H), 8.44 (d, 1H), 12.06 (bs, 1H), 13.09 (bs, 1H)。

[0363] 実施例57(7): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-[(E)-2-[4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.34 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.62-1.81 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.96-3.07 (m, 2H), 3.13-3.58 (m, 6H), 4.89-5.05 (m, 1H), 5.15-5.34 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.89-6.98 (m, 3H), 7.03-7.21 (m, 3H), 7.21-7.33 (m, 3H), 7.45 (d, 2H)。

[0364] 実施例57(8): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-[(E)-2-[4-[3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)プロポキシ]フェニル]ビニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.55-1.64 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 4H)

, 2.27 (t, 2H), 2.38-2.59 (m, 3H), 3.02 (dd, 2H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.44-3.45 (m, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.97-4.98 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.91-6.94 (m, 3H), 7.07-7.28 (m, 6H), 7.43 (d, 2H), 12.54 (bs, 2H)。

[0365] 実施例57(9): 8-((E)-2-{4-[4-(ベンジルオキシ)ブトキシ]フェニル}ビニル)-4-(3-カルボキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム: メタノール: 酢酸エチル = 90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.62-1.80 (m, 6H), 2.27 (t, 2H), 3.21-3.29 (m, 2H), 3.45-3.51 (m, 4H), 3.99 (t, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.99 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.92 (dd, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.26-7.46 (m, 8H), 12.45 (bs, 2H)。

[0366] 実施例57(10): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[4-(5-フェノキシベンチル)オキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.41-1.64 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 6H), 2.27 (t, 2H), 3.21-3.29 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.99 (q, 4H), 4.97 (t, 1H), 6.63 (dt, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.88-6.95 (m, 6H), 7.10 (d, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.43 (d, 2H), 12.48 (bs, 2H)。

[0367] 実施例57(11): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[4-(3-メトキシフェノキシ)ブトキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-カルボン酸

TLC: Rf 0.47 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.66-1.78 (m, 2H), 1.84-1.99 (m, 4H), 2.27 (t, 2H), 3.21-3.26 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.71

(s, 3H), 4.01-4.05 (m, 4H), 4.97 (d, 1H), 6.48-6.53 (m, 3H), 6.63 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 12.45 (bs, 2H)。

[0368] 実施例57(12):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[4-(4-メトキシフェノキシ)ブトキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.55(塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.66-1.78 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 4H), 2.27 (t, 2H), 3.16-3.28 (m, 2H), 3.41-3.49 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.90-3.99 (m, 2H), 3.99-4.08 (m, 2H), 4.98 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.81-6.86 (m, 4H), 6.89-6.97 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.44 (d, 2H)。

[0369] 実施例57(13):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[4-(3-メチルフェノキシ)ブトキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.38(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.65-1.77 (m, 2H), 1.84-1.86 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.27 (t, 3H), 3.21-2.25 (m, 2H), 3.44 (d, 2H), 3.97-4.04 (m, 4H), 4.95 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.69-6.77 (m, 4H), 6.92-6.95 (m, 3H), 7.07-7.16 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 12.60 (bs, 2H)。

[0370] 実施例57(14):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[4-(3-フルオロフェノキシ)ブトキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.39(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.65-1.77 (m, 2H), 1.85-1.87 (m, 4H), 2.27 (t, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 4.03-

4.05 (m, 4H), 4.96 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.70–6.83 (m, 4H), 6.92–6.95 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.23–7.33 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 12.61 (bs, 2H)。

[0371] 実施例57(15):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[4-(2-メチルフェノキシ)ブトキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.53(塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.62–1.81 (m, 2H), 1.83–1.94 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.27 (t, 2H), 3.17–3.30 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.96–4.11 (m, 4H), 4.99 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.87–6.98 (m, 4H), 7.05–7.17 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.43 (d, 2H)。

[0372] 実施例57(16):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[4-(4-フルオロフェノキシ)ブトキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.47(塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.63–1.80 (m, 2H), 1.78–1.93 (m, 4H), 2.27 (t, 2H), 3.15–3.31 (m, 2H), 3.38–3.49 (m, 2H), 3.91–4.11 (m, 4H), 4.74–4.86 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.87–6.97 (m, 5H), 7.04–7.15 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.43 (d, 2H)。

[0373] 実施例57(17):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[4-(4-メチルフェノキシ)ブトキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.47(塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.65–1.79 (m, 2H), 1.81–1.90 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.27 (t, 2H), 3.18–3.28 (m, 2H), 3.44 (d, 2H), 3.92–4.10 (m, 4H), 4.96 (t, 1H), 6.63 (d, 1H),

6.74 (t, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.90-6.97 (m, 3H), 7.03-7.14 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.43 (d, 2H)。

[0374] 実施例57(18):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-[4-[4-(2-メトキシフェノキシ)ブトキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.46(塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.64-1.81 (m, 2H), 1.82-1.93 (m, 4H), 2.27 (t, 2H), 3.17-3.29 (m, 2H), 3.41-3.53 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.95-4.10 (m, 4H), 4.92-4.98 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.74 (t, 1H), 6.83-6.99 (m, 7H), 7.09 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.44 (d, 2H)。

[0375] 実施例57(19):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-[4-[4-(2-フルオロフェノキシ)ブトキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.53(塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.64-1.79 (m, 2H), 1.81-1.95 (m, 4H), 2.27 (t, 2H), 3.17-3.29 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 4.00-4.16 (m, 4H), 4.98 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.87-6.99 (m, 4H), 7.06-7.21 (m, 4H), 7.24 (d, 1H), 7.43 (d, 2H)。

[0376] 実施例57(20):4-(3-カルボキシプロピル)-8-[(E)-2-(4-{4-[2-(メチルスルファニル)フェノキシ]ブトキシ}フェニル)ビニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.41(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.66-1.76 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 4H), 2.27 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.21-3.26 (m, 2H), 3.36-3.38 (m, 2H), 4.04-4.09 (m, 4H), 4.99 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.92-6.97 (m, 5H), 7.07-7.14 (m,

3H), 7.25 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 12.11 (bs, 1H), 12.99 (bs, 1H)。

[0377] 実施例57(21):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.39(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.67-1.75 (m, 2H), 2.00 (quintet, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.21-3.26 (m, 2H), 3.44 (d, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.99 (t, 1H), 6.63 (t, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.90-6.95 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.22-7.34 (m, 5H), 7.43 (d, 2H), 12.14 (bs, 1H), 12.94 (bs, 1H)。

[0378] 実施例57(22):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[3-(4-メトキシフェニル)プロポキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.37(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.67-1.76 (m, 2H), 1.97 (quintet, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 3.21-3.26 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.95 (t, 2H), 4.99 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.83 (t, 2H), 6.90-6.95 (m, 3H), 7.07-7.15 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 12.07 (bs, 1H), 12.94 (bs, 1H)。

[0379] 実施例57(23):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[3-(3-メチルフェノキシ)プロポキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.36(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.67-1.75 (m, 2H), 2.15 (quintet, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.22-2.29 (m, 2H), 3.21-3.26 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 4.07-4.15 (m, 4H), 4.98 (t, 1H), 6.63 (d,

1H), 6.71–6.77 (m, 4H), 6.93–6.96 (m, 3H), 7.07–7.17 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.43–7.46 (m, 2H), 12.65 (bs, 2H)。

[0380] 実施例57(24):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[3-(3-フルオロフェノキシ)プロポキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.40(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.67–1.75 (m, 2H), 2.16 (quintet, 2H), 2.27 (t, 2H), 3.21–3.26 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 4.11–4.17 (m, 4H), 4.98 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.72–6.86 (m, 4H), 6.85–6.96 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.23–7.34 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 12.54 (bs, 2H)。

[0381] 実施例57(25):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[3-(3-メトキシフェノキシ)プロポキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.38(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.67–1.75 (m, 2H), 2.15 (quintet, 2H), 2.26 (t, 2H), 3.21–3.25 (m, 2H), 3.44 (d, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.12 (q, 4H), 4.97 (t, 1H), 6.49–6.54 (m, 3H), 6.63 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.92–6.96 (m, 3H), 7.07–7.29 (m, 3H), 7.44 (d, 2H), 12.49 (bs, 2H)。

[0382] 実施例57(26):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[3-(4-メチルフェノキシ)プロポキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.67(塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.65–1.79 (m, 2H), 2.09–2.19 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.27 (t, 2H), 3.19–3.29 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 4.04–4.17 (m, 4H), 5.00 (t, 1H), 6.64 (d, 1H),

6.75 (t, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.91-6.99 (m, 3H), 7.03-7.15 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 7.44 (d, 2H)。

[0383] 実施例57(27):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[3-(2-メチルフェノキシ)プロポキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.65(塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.65-1.79 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.16-2.23 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 3.19-3.28 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 5.00 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.91-6.99 (m, 4H), 7.06-7.17 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.44 (d, 2H)。

[0384] 実施例57(28):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロポキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.39(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.64-1.80 (m, 2H), 2.08-2.22 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 3.17-3.28 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 4.06-4.17 (m, 4H), 4.93-5.02 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.90-7.01 (m, 5H), 7.04-7.16 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 7.44 (d, 2H)。

[0385] 実施例57(29):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[3-(4-メトキシフェノキシ)プロポキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.36(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.61-1.81 (m, 2H), 2.04-2.20 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 3.15-3.30 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.06 (t, 2H), 4.09-4.17 (m, 2H), 4.91-5.02 (m, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.79-6.99 (m, 7H),

7.10 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.44 (d, 2H)。

[0386] 実施例57(30):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[3-(3-クロロフェノキシ)プロポキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.50(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.65-1.76 (m, 2H), 2.16 (quintet, 2H), 2.26 (t, 2H), 3.19-3.25 (m, 2H), 3.43-3.44 (m, 2H), 4.14 (q, 4H), 4.92-4.94 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.74 (t, 1H), 6.92-7.12 (m, 7H), 7.23-7.32 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 12.59 (bs, 2H)。

[0387] 実施例57(31):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)エトキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.49(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.66-1.77 (m, 2H), 1.89-1.95 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.48-2.67 (m, 3H), 2.99-3.07 (m, 2H), 3.21-3.26 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 4.07 (t, 2H), 4.98 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.94-6.97 (m, 3H), 7.08-7.29 (m, 6H), 7.45 (d, 2H), 12.58 (bs, 2H)。

[0388] 実施例57(32):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-[4-(3-フェノキシプロポキシ)フェニル]ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.36(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.63-1.82 (m, 2H), 2.08-2.32 (m, 4H), 3.09-3.52 (m, 4H), 4.07-4.18 (m, 4H), 4.77-4.98 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.73 (t, 1H), 6.86-7.00 (m, 6H), 7.09 (d, 1H), 7.21-7.32 (m, 3H), 7.44 (d, 2H)。

[0389] 実施例57(33):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[3-(2-クロロフェ

ノキシ)プロポキシ]フェニル}ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.36 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.62-1.81 (m, 2H), 2.11-2.34 (m, 4H), 3.11-3.55 (m, 4H), 4.09-4.29 (m, 4H), 4.93 (t, 1H), 6.58-6.66 (m, 1H), 6.74 (t, 1H), 6.88-7.00 (m, 4H), 7.10 (d, 1H), 7.14-7.35 (m, 3H), 7.36-7.50 (m, 3H)。

[0390] 実施例57(34):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[4-(2-クロロフェノキシ)ブトキシ]フェニル}ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.63-1.80 (m, 2H), 1.83-1.96 (m, 4H), 2.27 (t, 2H), 3.19-3.26 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 4.02-4.17 (m, 4H), 4.95 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.89-6.99 (m, 4H), 7.03-7.34 (m, 4H), 7.36-7.48 (m, 3H), 12.49 (bs, 2H)。

[0391] 実施例57(35):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[4-(3-クロロフェノキシ)ブトキシ]フェニル}ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.62-1.79 (m, 2H), 1.73-1.86 (m, 4H), 2.27 (t, 2H), 3.19-3.26 (m, 2H), 3.44 (d, 2H), 3.95-4.12 (m, 4H), 4.93 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.74 (t, 1H), 6.85-7.04 (m, 6H), 7.09 (d, 1H), 7.20-7.34 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 12.43 (bs, 2H)。

[0392] 実施例57(36):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[4-(2, 6-ジクロロフェノキシ)ブトキシ]フェニル}ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR (DMSO- d_6): δ 1.62–1.81 (m, 2H), 1.86–2.00 (m, 4H), 2.27 (t, 2H), 3.17–3.26 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.97–4.15 (m, 4H), 4.97 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.93–6.95 (m, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 12.65 (bs, 2H)。

[0393] 実施例57(37):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[4-(2,6-ジメチルフェノキシ)プトキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.63–1.80 (m, 2H), 1.81–2.02 (m, 4H), 2.21 (s, 6H), 2.27 (t, 2H), 3.19–3.27 (m, 2H), 3.44 (d, 2H), 3.78 (t, 2H), 4.07 (t, 2H), 4.93 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.83–7.05 (m, 6H), 7.26 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 12.58 (bs, 2H)。

[0394] 実施例57(38):4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[4-(2-クロロ-6-メチルフェノキシ)プトキシ]フェニル}ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR (DMSO- d_6): δ 1.66–1.80 (m, 2H), 1.85–2.02 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.25–2.29 (t, 2H), 3.18–3.26 (m, 2H), 3.44 (d, 2H), 3.93 (t, 2H), 4.07 (t, 2H), 4.90 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.74 (t, 1H), 6.88–7.34 (m, 8H), 7.44 (d, 2H), 12.50 (bs, 2H)。

[0395] 実施例57(39):4-(3-カルボキシプロピル)-7-((E)-2-[4-(4-フェニルエトキシ)フェニル]ビニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.26 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:0.5);

NMR (DMSO-d₆): δ 1.59–1.82 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 3.17–3.28 (m, 2H), 3.44 (d, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.91–5.03 (m, 1H), 6.57–6.67 (m, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.88–6.98 (m, 3H), 7.09 (d, 1H), 7.15–7.37 (m, 7H), 7.43 (d, 2H)。

実施例 58

[0396] 4-(3-カルボキシプロピル)-8-{2-[4-(4-フェノキシブトキシ)フェニル]エチル}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

トリフェニル[4-(4-フェニルブトキシ)ベンジル]ホスホニウムクロライドの代わりにトリフェニル[4-(4-フェノキシブトキシ)ベンジル]ホスホニウムクロライドを用いて、実施例43→実施例44→実施例45→実施例6→実施例28→実施例47→実施例48→実施例49と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.47(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.71 (quintet, 2H), 1.81–1.87 (m, 4H), 2.25 (td, 2H), 2.67–2.89 (m, 4H), 3.18–3.23 (m, 2H), 3.36–3.40 (m, 2H), 3.98–4.03 (m, 4H), 4.78 (t, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.54–6.64 (m, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.88–6.93 (m, 3H), 7.11 (d, 2H), 7.24–7.29 (m, 2H), 12.55 (bs, 2H)。

[0397] 実施例58(1)→実施例58(17)

トリフェニル[4-(4-フェニルブトキシ)ベンジル]ホスホニウムクロライドの代わりに相当する化合物を用いて、実施例43→実施例44→実施例45→実施例6→実施例28→実施例47→実施例48→実施例49と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例58(1):4-(3-カルボキシプロピル)-8-{2-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]エチル}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.55(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.63–1.78 (m, 2H), 1.94–2.03 (m, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.67–2.85 (m, 6H), 3.21 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 4.92 (t, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.56–6.66 (m, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.15–7.30 (m, 5H), 12.34 (bs, 2H)。

[0398] 実施例58(2): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-{2-[4-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメトキシ)フェニル]エチル}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジノン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.54 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.71 (quintet, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.66–2.90 (m, 7H), 3.03–3.10 (m, 2H), 3.21 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.92 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.55–6.66 (m, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.08–7.14 (m, 4H), 7.19–7.23 (m, 2H), 12.36 (bs, 2H)。

[0399] 実施例58(3): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-(2-{4-[3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)プロポキシ]フェニル}エチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジノン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.56 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.55–1.60 (m, 2H), 1.69–1.80 (m, 4H), 2.26 (t, 2H), 2.39–2.58 (m, 3H), 2.66–2.84 (m, 4H), 3.01 (dd, 2H), 3.19 (t, 2H), 3.40–3.41 (m, 2H), 3.93 (t, 2H), 4.80–4.81 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.54–6.64 (m, 2H), 6.80 (d, 2H), 6.06–7.18 (m, 6H), 12.50 (bs, 2H)。

[0400] 実施例58(4): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-(2-{4-[(5-フェノキシペンチル)オキシ]フェニル}エチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジノン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.59 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.33–1.62 (m, 2H), 1.69–1.81 (m, 6H)

, 2.26 (d, 2H), 2.68–2.86 (m, 4H), 3.18–3.25 (m, 2H),
3.37–3.41 (m, 2H), 3.91–3.99 (m, 4H), 4.79 (bs, 1H),
6.38 (d, 1H), 6.54–6.66 (m, 2H), 6.80 (d, 2H), 6.88–6.
92 (m, 3H), 7.10 (d, 2H), 7.23–7.29 (m, 2H), 12.17 (bs
, 2H)。

[0401] 実施例58(5):4-(3-カルボキシプロピル)-8-(2-{4-[4-(3-メトキシフェノキシ)ブトキシ]フェニル}エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.53(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.58–1.77 (m, 2H), 1.82–1.84 (m, 4H),
, 2.26 (t, 2H), 2.66–2.86 (m, 4H), 3.18–3.23 (m, 2H),
3.40–3.42 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.97–4.00 (m, 4H), 4.
90 (t, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.47–6.51 (m, 3H), 6.56–6.66
(m, 2H), 6.81 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.15 (t, 1H), 12
.54 (bs, 2H)。

[0402] 実施例58(6):4-(3-カルボキシプロピル)-8-(2-{4-[4-(4-メトキシフェノキシ)ブトキシ]フェニル}エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.59(塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.66–1.76 (m, 2H), 1.78–1.88 (m, 4H),
, 2.26 (t, 2H), 2.63–2.87 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 2H),
3.37–3.46 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.89–4.02 (m, 4H), 4.
84–4.89 (m, 1H), 6.37–6.41 (m, 1H), 6.53–6.66 (m, 2H)
, 6.77–6.87 (m, 6H), 7.10 (d, 2H)。

[0403] 実施例58(7):4-(3-カルボキシプロピル)-8-(2-{4-[4-(3-メチルフェノキシ)ブトキシ]フェニル}エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.41(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.65–1.77 (m, 2H), 1.82–1.84 (m, 4H),
2.25 (s, 3H), 2.23–2.27 (m, 2H), 2.66–2.86 (m, 4H),
3.18–3.23 (m, 2H), 3.40–3.42 (m, 2H), 3.97–3.98 (s, 4H),
4.85–4.87 (m, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.55–6.65 (m, 2H),
6.69–6.73 (m, 3H), 6.81 (d, 2H), 7.09–7.16 (m, 3H),
12.64 (bs, 2H)。

[0404] 実施例58(8): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-(2-{4-[4-(3-フルオロフェノキシ)ブトキシ]フェニル}エチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.43(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.65–1.75 (m, 2H), 1.83–1.85 (m, 4H),
2.26 (t, 2H), 2.66–2.85 (m, 4H), 3.18–3.23 (m, 2H),
3.40–3.42 (m, 2H), 3.97–4.03 (m, 4H), 4.85–4.87 (m, 1H),
6.39 (d, 1H), 6.55–6.65 (m, 2H), 6.71–6.82 (m, 4H),
7.11 (d, 2H), 7.25–7.33 (m, 2H), 12.59 (bs, 2H)。

[0405] 実施例58(9): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-(2-{4-[4-(2-メチルフェノキシ)ブトキシ]フェニル}エチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.63(塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.65–1.77 (m, 2H), 1.83–1.92 (m, 4H),
2.13 (s, 3H), 2.26 (t, 2H), 2.60–2.87 (m, 4H), 3.16–
3.26 (m, 2H), 3.39–3.45 (m, 2H), 3.94–4.05 (m, 4H), 4
.90 (t, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.54–6.66 (m, 2H), 6.76–6.8
5 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 7.05–7.16 (m, 4H)。

[0406] 実施例58(10): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-(2-{4-[4-(4-メチルフェノキシ)ブトキシ]フェニル}エチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.60(塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.65–1.77 (m, 2H), 1.78–1.88 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.26 (t, 2H), 2.62–2.87 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 2H), 3.38–3.45 (m, 2H), 3.91–4.01 (m, 4H), 4.86–4.92 (m, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.53–6.66 (m, 2H), 6.77–6.85 (m, 4H), 7.02–7.13 (m, 4H)。

[0407] 実施例58(11): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-(2-{4-[4-(2-メトキシフェノキシ)ブトキシ]フェニル}エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.67 (塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.63–1.78 (m, 2H), 1.79–1.89 (m, 4H), 2.26 (t, 2H), 2.62–2.89 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 2H), 3.39–3.46 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.94–4.04 (m, 4H), 4.89 (t, 1H), 6.36–6.42 (m, 1H), 6.53–6.66 (m, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.83–6.90 (m, 2H), 6.91–6.99 (m, 2H), 7.10 (d, 2H)。

[0408] 実施例58(12): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-(2-{4-[4-(2-フルオロフェノキシ)ブトキシ]フェニル}エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.64 (塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.64–1.78 (m, 2H), 1.81–1.93 (m, 4H), 2.26 (t, 2H), 2.64–2.88 (m, 4H), 3.15–3.25 (m, 2H), 3.39–3.45 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.91 (t, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.54–6.66 (m, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.87–6.96 (m, 1H), 7.06–7.24 (m, 5H)。

[0409] 実施例58(13): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-(2-{4-[3-(4-メチルフェノキシ)プロポキシ]フェニル}エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.64 (塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.64–1.77 (m, 2H), 2.06–2.17 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.26 (t, 2H), 2.62–2.86 (m, 4H), 3.16–3.25 (m, 2H), 3.39–3.45 (m, 2H), 4.06 (t, 4H), 4.91 (t, 1H), 6.36–6.43 (m, 1H), 6.53–6.67 (m, 2H), 6.82 (d, 4H), 7.06 (d, 2H), 7.10 (d, 2H)。

[0410] 実施例58(14): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-(2-{4-[3-(2-メチルフェノキシ)プロポキシ]フェニル}エチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.69 (塩化メチレン: メタノール: 水 = 8: 2: 0.2);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.64–1.78 (m, 2H), 2.11–2.21 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.26 (t, 2H), 2.64–2.87 (m, 4H), 3.16–3.25 (m, 2H), 3.39–3.45 (m, 2H), 4.11 (t, 4H), 4.92 (t, 1H), 6.37–6.42 (m, 1H), 6.54–6.67 (m, 2H), 6.78–6.87 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 7.07–7.17 (m, 4H)。

[0411] 実施例58(15): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-(2-{4-[3-(3-メチルフェノキシ)プロポキシ]フェニル}エチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.38 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90: 10: 1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.55–1.83 (m, 2H), 2.12 (quintet, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.24–2.27 (m, 2H), 2.72–2.85 (m, 4H), 3.16–3.23 (m, 2H), 3.40–3.43 (m, 2H), 4.07 (d, 4H), 4.90 (s, 1H), 6.39 (q, 1H), 6.56–6.64 (m, 2H), 6.71–6.75 (m, 3H), 6.83 (d, 2H), 7.09–7.16 (m, 3H)。

[0412] 実施例58(16): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-(2-{4-[3-(3-フルオロフェノキシ)プロポキシ]フェニル}エチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.41 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90: 10: 1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.67–1.75 (m, 2H), 2.09–2.17 (m, 2H)

, 2.23-2.27 (m, 2H), 2.72-2.80 (m, 4H), 3.18-3.25 (m, 2H), 3.42-3.50 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 4H), 4.88 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.55-6.64 (m, 2H), 6.71-6.84 (m, 5H), 7.10 (d, 2H), 7.24-7.32 (m, 1H)。

[0413] 実施例58(17):4-(3-カルボキシプロピル)-8-(2-{4-[3-(3-メトキシフェノキシ)プロポキシ]フェニル}エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.42(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.67-1.75 (m, 2H), 2.10-2.16 (m, 2H), 2.24-2.27 (m, 2H), 2.72-2.82 (m, 4H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.49-3.51 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.08 (d, 4H), 4.92 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.48-6.62 (m, 4H), 6.82 (d, 1H), 7.09-7.18 (m, 4H)。

実施例 59

[0414] エチル 4-[8-{[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル]ブタノアート

実施例27で製造した化合物の代わりに実施例10で製造した化合物を用いて、実施例28→実施例47→実施例10→実施例12と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.39(塩化メチレン:メタノール=9:1);

NMR(DMSO-d₆):δ 1.15 (t, 3H), 1.62-1.82 (m, 6H), 2.30 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 3.62-3.78 (m, 2H), 4.00-4.08 (m, 4H), 5.86 (t, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 7.03(d, 2H), 7.08-7.29 (m, 6H), 7.90 (d, 2H), 9.48 (s, 1H)。

[0415] 実施例59(1):4-[8-{2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]エチル}-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル]ブタン酸

実施例5で製造した化合物の代わりに実施例45で製造した化合物を用いて、実施例6→実施例9→実施例28→実施例47→実施例10→実施例12→実施例48→実施例8と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.40(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.61–1.79 (m, 6H), 2.25 (t, 2H), 2.55–2.87(m, 6H), 3.20–3.38 (m, 2H), 3.51–3.68(m, 2H), 3.80–3.95(m, 2H), 5.61 (dd, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.65–6.76 (m, 4H), 7.03 (d, 2H), 7.12–7.28 (m, 5H), 12.07 (brs, 1H)。

[0416] 実施例59(2):エチル 4-[8-{(E)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル}-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル]ブタノアート

実施例5で製造した化合物の代わりに実施例45で製造した化合物を用いて、実施例6→実施例9→実施例28→実施例47→実施例10→実施例12と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.32(塩化メチレン:メタノール=9:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.24 (t, 3H), 1.73–1.96 (m, 6H), 2.29–2.34 (m, 2H), 2.69 (t, 2H), 3.22–3.38 (m, 2H), 3.55 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.98 (t, 2H), 4.12 (q, 2H), 5.82 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.84–6.92 (m, 3H), 7.00–7.05 (m, 2H), 7.15–7.31 (m, 6H), 7.42 (d, 2H)。

[0417] 実施例59(3):4-[8-{(E)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル}-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル]ブタン酸

実施例5で製造した化合物の代わりに実施例45で製造した化合物を用いて、実施例6→実施例9→実施例28→実施例47→実施例10→実施例12→実施例8と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.46(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.61–1.83 (m, 6H), 2.28 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 3.30–3.41 (m, 2H), 3.60 (dd, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.95–4.02 (m, 2H), 5.73 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.91 (d, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.14–7.30 (m, 5H), 7.36 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 12.12 (brs, 1H)。

実施例 60

[0418] 4-(2-(アミノカルボニル)-8-((E)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル)-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸

実施例5で製造した化合物の代わりに実施例45で製造した化合物を用いて、実施例6→実施例9→実施例28と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

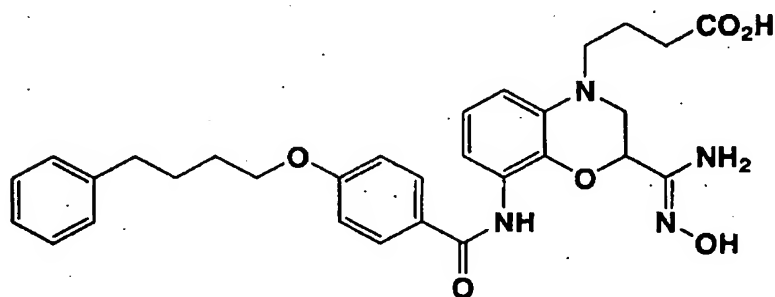
TLC:Rf 0.54(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:3);

NMR(CDCl₃): δ 1.72–1.99 (m, 6H), 2.38–2.43 (m, 2H), 2.69 (t, 2H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.37–3.50 (m, 2H) 3.53 (dd, 1H), 3.99 (t, 2H), 4.83 (dd, 1H), 6.38 (brs, 1H), 6.46 (brs, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.84–6.89 (m, 3H), 6.98–7.06 (m, 2H), 7.16–7.31 (m, 6H), 7.44 (d, 2H)。

実施例 61

[0419] 4-(2-[(Z)-アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]-8-[[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ]-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸

[化62]



(1) ヒドロキシルアミン・塩酸塩(129mg)のジメチルスルホキシド(1mL)溶液にトリエチルアミン(0.26mL)を加え、混合物を室温で0.5時間攪拌した。不溶物を濾取し、テトラヒドロフランで固体を洗浄し、ろ液を濃縮した。残渣にエチル 4-(2-シアノ-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタノアート(実施例27で製造した化合物の代わりに実施例10で製造した化合物を用いて、実施例28→実施例47と同様の操作に付して製造した。)(200 mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をn-ブチルメチルエーテル/n-ヘキサン(3:1)で洗浄し、エチル 4-(2-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]-8-[[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタノアート(202mg)を得た。

TLC:Rf 0.29(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 1.25 (t, 3H), 1.75-2.00 (m, 6H), 2.38 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.21-3.52 (m, 4H), 4.02 (t, 2H), 4.14 (q, 2H), 4.73-4.76 (m, 1H), 4.94 (brs, 2H), 6.48 (brs, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.87-6.95 (m, 3H), 7.16-7.32 (m, 5H), 7.71 (dd, 1H), 7.81 (d, 2H), 8.16 (s, 1H)。

(2) 実施例7で製造した化合物の代わりに上記工程(1)で製造した化合物を用いて、実施例8と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.63(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

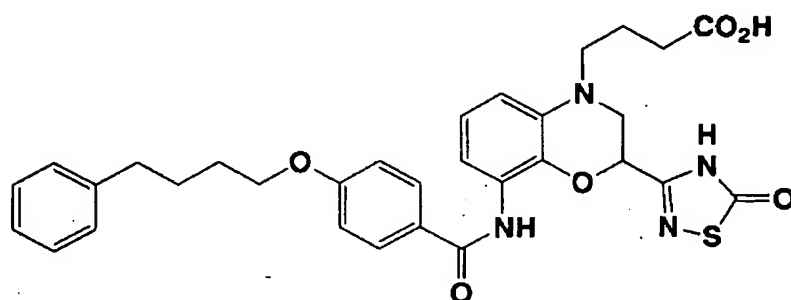
NMR(DMSO-d₆): δ 1.62-1.81 (m, 6H), 2.28 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.20-3.42 (m, 4H), 4.01-4.12 (m, 2H), 4.52-4.50 (m, 1H), 5.75 (brs, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.09-7.30 (m, 6H), 7.87 (d, 2H), 9.26 (brs, 1H), 9.29 (brs, 1H), 12.10 (brs, 1H)。

実施例 62

[0420] 4-(2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-8-[[4-(4

ーフェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン
-4-イル)ブタン酸

[化63]



(1)実施例61の工程(1)で製造した化合物(70mg)の塩化メチレン(3mL)溶液に氷冷下チオカルボニルジイミダゾール(29mg)を加え、氷冷下0.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣に塩化メチレン(2mL)及びトリフルオロホウ素・ジエチルエーテル錯体(35 μ L)を加え、-78℃で0.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=7:3~6:4)で精製し、エチル 4-(2-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-8-([4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ)-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタノアート(16mg)を得た。

TLC:Rf 0.42(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:3);

NMR(CDCl₃): δ 1.27 (t, 3H), 1.76-1.98 (m, 6H), 2.33 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.56 (dd, 1H), 3.86 (dd, 1H), 4.03 (t, 2H), 4.14 (q, 2H), 5.26 (t, 1H), 6.63-6.66 (m, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.16-7.32 (m, 5H), 7.68 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 12.59 (brs, 1H)。

(2)実施例7で製造した化合物の代わりに上記工程(1)で製造した化合物を用いて、実施例8と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。
ブトキシ)ベンゾイル]アミノ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)

ブタノアート) (90mg) のテトラヒドロフラン(1mL)–エタノール(1mL) 混合溶媒に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液(0. 29mL)を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に2M塩酸(0. 29mL)及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をtert-ブチルメチルエーテル/n-ヘキサンで洗浄し、目的物(4-(2-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-8-([4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ)-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジンを-4-イル)ブタン酸) (69mg)を得た。

TLC:Rf 0. 56(塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1)。

NMR(DMSO-d₆): δ 1. 62–1. 71 (m, 6H), 2. 25 (t, 2H), 2. 64 (t, 2H), 3. 32–3. 35 (m, 2H), 3. 53 (dd, 1H), 3. 62 (dd, 1H), 4. 06 (t, 2H), 5. 30–5. 39 (m, 1H), 6. 62 (dd, 1H), 6. 79 (t, 1H), 7. 02–7. 29 (m, 8H), 7. 88 (d, 2H), 9. 55 (s, 1H), 12. 08 (brs, 1H), 13. 16 (brs, 1H)。

[0421] 実施例62(1): 4-(2-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-8-((E)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル)-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジンを-4-イル)ブタン酸

実施例61の工程(1)で製造した化合物の代わりにエチル 4-(2-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]-8-((Z)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル)-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジンを-4-イル)ブタノアートを用いて、実施例62と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0. 33(塩化メチレン:メタノール=95:5);

NMR(DMSO-d₆): δ 1. 61–1. 82 (m, 6H), 2. 27 (t, 2H), 2. 55–2. 67 (m, 2H), 3. 17–3. 30 (m, 2H), 3. 45–3. 61 (m, 2H), 3. 90–4. 03 (m, 2H), 5. 14–5. 17 (m, 1H); 6. 66 (d, 1H), 6. 79(t, 1H), 6. 89–6. 96 (m, 3H), 7. 06 (d, 1H), 7. 12–7. 29 (m, 5H), 7. 34 (d, 1H), 7. 47 (d, 2H), 12. 10 (brs, 1H), 13. 27 (brs, 1H)。

実施例 63

[0422] 4-(2-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-8-[(E)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル]-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸

(1) 実施例5で製造した化合物の代わりに実施例45で製造した化合物を用いて、実施例6→実施例9→実施例10→実施例28→実施例47→実施例61の工程(1)と同様の操作をして、以下の物性値を有するエチル 4-(2-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]-8-[4-(4-フェニルブトキシ)スチリル]-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタノアートを得た。

TLC:Rf 0.47(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:4);

NMR(CDCl₃): δ 1.26 (t, 3H), 1.78-2.20 (m, 6H), 2.38 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 3.21-3.54 (m, 4H), 3.98 (t, 2H), 4.16 (q, 2H), 4.74 (dd, 1H), 4.90 (brs, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.38-6.89 (m, 3H), 6.96-6.98 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.19-7.31 (m, 6H), 7.43 (d, 2H)。

(2) 上記工程(1)で製造した化合物(40mg)を塩化メチレン(1mL)に溶解し、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(15mg)を加え、室温で0.5時間攪拌後、1, 8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.032mL)を加え、さらに0.5時間室温で攪拌した。反応混合物に水及び酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をt-ブチルメチルエーテル/n-ヘキサン(1:2)で洗浄し、以下の物性値を有するエチル 4-(2-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-8-[(E)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル]-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタノアート(34mg)を得た。

TLC:Rf 0.49(酢酸エチル);

NMR(CDCl₃): δ 1.24 (t, 3H), 1.72-1.99 (m, 6H), 2.36 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.51 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.97 (t, 2H), 4.12 (q, 2H), 5.30-5.33 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.84-7.03 (m, 5H), 7.15-7.30 (m, 6H),

7.42 (d, 2H)。

(3)実施例7で製造した化合物の代わりに上記工程(2)で製造した化合物を用いて、実施例8と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.26(塩化メチレン:メタノール=95:5);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.62-1.80 (m, 6H), 2.27 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 3.22-3.30 (m, 2H), 3.49 (dd, 1H), 3.59 (dd, 1H), 5.34 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.91 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.14-7.32 (m, 6H), 7.47 (d, 2H)。

実施例 64

[0423] エチル 5-(ベンジルオキシ)-1-(4-メトキシ-4-オキソブチル)-1H-インドール-2-カルボキシラート

エチル 5-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-2-カルボキシラート(295mg)のジメチルホルムアミド(2.00mL)溶液に0℃で水素化ナトリウム(60%, 42.0mg)を加えた後、室温で30分間攪拌した。混合物に0℃でメチル 4-ヨードブタノアート(251mg)を滴下し、室温で3時間攪拌した。反応混合物に0℃で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)で精製し、下記の物性値を有する標題化合物(395mg)を得た。

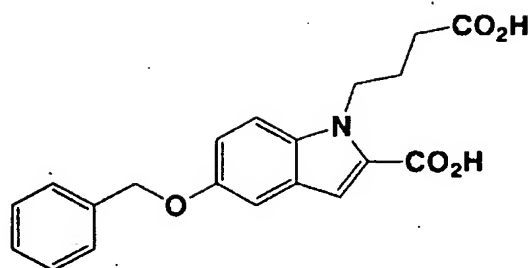
TLC:Rf 0.43(n-ヘキサン:酢酸エチル=7:3);

NMR(CDCl₃): δ 1.40 (t, 3H), 2.10-2.16 (m, 2H), 2.31-2.36 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.35 (q, 2H), 4.58-4.63 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.32-7.49 (m, 6H)。

実施例 65

[0424] 5-(ベンジルオキシ)-1-(3-カルボキシプロピル)-1H-インドール-2-カルボン酸

[化64]



実施例7で製造した化合物の代わりに実施例64で製造した化合物を用いて、実施例8と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.50(メタノール:塩化メチレン=1:4);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.88–1.91 (m, 2H), 2.16 (t, 2H), 4.52–4.57 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.04–7.53 (m, 9H), 12.4 (brs, 2H)。

[0425] 実施例65(1)–実施例65(3)

エチル 5-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-2-カルボキシレートに相当する化合物を用いて、実施例64→実施例8と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例65(1): 1-(3-カルボキシプロピル)-5-([3-[(7-クロロ-2-キノリニル)メトキシ]ベンジル]オキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.56(メタノール:塩化メチレン=1:4);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.87–1.91 (m, 2H), 2.16 (t, 2H), 4.51–4.55 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.97–7.33 (m, 7H), 7.48 (d, 1H), 7.63–7.71 (m, 2H), 8.02–8.07 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 12.4 (brs, 2H)。

[0426] 実施例65(2): 1-(3-カルボキシプロピル)-5-[(7-クロロ-2-キノリニル)メトキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.41(メタノール:塩化メチレン=1:4);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.87–1.94 (m, 2H), 2.16 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 5.39 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H),

8.05 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 12.45 (brs, 2H)。

[0427] 実施例65(3):5-({4-[3-(ベンジルオキシ)プロピル]ベンジル}オキシ)-1-(3-カルボキシプロピル)-1H-インドール-2-カルボン酸

TLC:Rf 0.45(メタノール:塩化メチレン=1:9);

NMR(DMSO-d₆): δ 1.78-1.89 (m, 4H), 2.16 (t, 2H), 3.31-3.44 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.53 (t, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.03 (dd, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.18-7.37 (m, 10H), 7.51 (d, 1H), 12.60 (brs, 2H)。

実施例 66

[0428] 4-(2-(エトキシカルボニル)-8-{2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]エチル}-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸

実施例47で製造した化合物の代わりに実施例46で製造した化合物を用いて、実施例48と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.53(塩化メチレン:メタノール=9:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.25 (t, 3H), 1.72-1.99 (m, 6H), 2.43 (t, 2H), 2.66-2.70 (m, 2H), 2.75-3.00 (m, 4H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.41-3.56 (m, 2H), 3.92-3.96 (m, 2H), 4.23 (q, 2H), 4.81 (t, 1H), 6.51-6.58 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.18-7.30 (m, 5H)。

実施例 67

[0429] 4-(5-カルボキシペンチル)-8-({[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

実施例4で製造した化合物の代わりに実施例38で製造した化合物、及び4-オキソブタン酸の代わりに6-オキソヘキサン酸を用いて、実施例5→実施例6→実施例28→実施例29→実施例25と同様の操作をして、以下の物性値を有する化合物を得た。

TLC:Rf 0.39(メタノール:塩化メチレン=1:4);

NMR(DMSO- d_6): δ 1.28–1.34 (m, 2H), 1.48–1.56 (m, 4H), 1.68–1.74 (m, 4H), 2.21 (t, 2H), 2.51–2.66 (m, 2H), 3.24–3.32 (m, 4H), 3.49 (dd, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.93–3.96 (m, 2H), 5.12 (t, 1H), 6.82–6.88 (m, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.04 (dd, 1H), 7.16–7.30 (m, 5H), 7.62 (d, 2H), 10.10 (s, 1H)。

[0430] 実施例67(1): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({メチル[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

(1) 実施例38で製造した化合物(497mg)のジメチルホルムアミド(3.00 mL)溶液に0°Cで水素化ナトリウム(60%, 44.0 mg)を加え、混合物を室温で30分間攪拌し、0°Cでヨウ化メチル(213mg)を滴下し、さらに混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に0°Cで水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=3:7)にて精製し、2-(ベンジルオキシ)-N-メチル-3-ニトロ-N-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ベンズアミド(454mg)を得た。

TLC: Rf 0.15 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=7:3);

NMR(CDCl₃): δ 1.71–1.75 (m, 4H), 2.60–2.67 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.81 (t, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.58 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.06 (dd, 1H), 7.14–7.46 (m, 9H), 7.54 (dd, 2H), 7.69 (dd, 1H)。

(2) 実施例4で製造した化合物の代わりに上記工程(1)で製造した化合物を用いて、実施例5→実施例6→実施例28→実施例8と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.40 (メタノール: 塩化メチレン: 酢酸=1:9:0.1);

NMR(CDCl₃): δ 1.75–1.91 (m, 6H), 2.39 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 3.23–3.30 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.67 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.89 (t, 2H), 4.86 (m, 1H), 6.09 (dd, 1

H), 6.51 (dd, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.16–7.20 (m, 2H), 7.25–7.31 (m, 3H)。

実施例 68

[0431] 4-(3-カルボキシプロパノイル)-8-[(E)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

実施例45で製造した化合物を用いて実施例6→実施例7→実施例8と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.46 (メタノール:塩化メチレン:酢酸=1:9:0.1);

NMR (DMSO- d_6): δ 1.57–1.86 (m, 4H), 2.35–2.99 (m, 6H), 3.80–4.08 (m, 3H), 4.15–4.35 (m, 1H), 4.97–5.25 (m, 1H), 6.83–7.01 (m, 3H), 7.09–7.35 (m, 7H), 7.41–7.65 (m, 4H)。

一般式(I)で示される本発明化合物の効果は、以下の実験によって証明された。以下に実験方法を示すが、これに限定されるものではない。

[0432] 生物学的実施例1: LTD₄による細胞内カルシウム上昇に対する作用

cysLT₂受容体の発現細胞(HEK293)を、96穴プレート1穴当たり 1×10^5 個ずつ播種し、DMEM(ダルベッコ改変イーグル培地)を用いて、37℃にて5%CO₂下で24時間培養した。細胞は、7.5 μ M Fura2-AM、20mM HEPES(2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸)及び2.5mM プロベネシドを含む培地中、37℃で約30分間インキュベーションした。Fura2-AMを取り込ませた細胞はアッセイバッファー(20mM HEPESを含むハanks緩衝液)で一回洗浄し、FDSS2000(浜松ホトニクス)でLTD₄による細胞内カルシウム流入を測定した。本発明化合物はLTD₄刺激180秒前に処置し、100nMのLTD₄で誘発される反応を90秒間経時的に測定した。本発明化合物の受容体拮抗活性は、LTD₄刺激90秒後までの最大値の蛍光強度で評価し、各化合物について50%阻害濃度(IC₅₀)を算出した。

その結果、一般式(I)で示される化合物は、10 μ M以下のIC₅₀値を示した。例えば、実施例12の化合物のIC₅₀値は101nmol/L、実施例25の化合物のIC₅₀値は30

nmol/Lであった。

[0433] 生物学的実施例2: LTC₄によるモルモット気管筋収縮に対する作用

本実験は1群4例とし、ハートレイ系雄性モルモット(日本チャールスリバー)を用いた。モルモットは頸動脈により放血致死させ、直ちに気管を摘出した。摘出した気管はカミソリでジグザクに押し切り、幅3mmの気管筋標本を作製した。標本は37℃に保温し、混合ガス(95%O₂+5%CO₂)を通気したタイロッド溶液(NaCl 137mM、KCl 2.68mM、MgCl₂ 1.05mM、CaCl₂ 1.80mM、NaHCO₃ 11.9mM、NaH₂PO₄ 0.417mM及びグルコース 5.55mM)の入ったマグヌス管(内容量10mL)に懸垂した。気管筋は1gの張力負荷を与え、15分毎に3回タイロッド溶液で洗浄した。標本の緊張が安定した後、LTC₄誘発前にセリンホウ酸複合体及びシステインを最終濃度が45及び3mMになるように処置した。LTC₄により誘発される気管筋の収縮反応は等尺性張力の変化を指標とした。等尺性張力の変化はアイソメトリックトランスデューサーを介してひずみ圧力用アンプで測定し、その平均出力をレコーダ上に記録した。本発明化合物はLTC₄誘発15分前に処置し、LTC₄による張力の経時的変化を観察した。気管筋の収縮率はアセチルコリン最終濃度1mMで得られた最大収縮反応から求め、LTC₄の各濃度における気道収縮率を算出した。本発明化合物のLT拮抗作用はシールド(Schild)プロット分析でpA₂値を算出した。

その結果、一般式(I)で示される化合物は、モルモット気管筋の収縮を有意に抑制し、6以上のpA₂値を示した。例えば、実施例12の化合物のpA₂値は8.5±0.1であり、実施例25の化合物のpA₂値は9.2±0.3であった。

[0434] 生物学的実施例3: OVAによる内因性LT関与のモルモット気管筋収縮に対する作用

モルモットに卵白アルブミン(OVA)1mgと百日咳死菌5×10⁹を含む生理食塩液0.5mLを腹腔内投与し、能動感作した。感作2-3週間後、モルモットをペントバルビタールナトリウム(75mg/kg、i. p.)にて麻酔し、切開して気管にポリエチレン細管を挿入した。本発明化合物及びOVAを投与するために、頸静脈にカテーテルを挿入した。気管に挿入したカニューレの片側は定量式人工呼吸装置に接続し、換気量5mL、換気回数70回/分で人工呼吸した。気道収縮反応はOVAを静脈内投与す

ることにより誘発し、コンツェットレスラー (Konzett & Rossler) 法により、気道抵抗を測定した。なお、シクロオキシゲナーゼ代謝産物及びヒスタミンの関与を除くため、インドメタシン (5mg/kg/mL) 及びピリラミン (1mg/kg/mL) をそれぞれOVA誘発3及び1分前に静脈内投与した。気道収縮反応はOVA誘発20分後まで測定し、気管を完全に閉塞して得られる最大通気圧を100%として、経時的に気道収縮率を算出した。

その結果、一般式(I)で示される化合物は、気道収縮を有意に抑制し、本発明化合物が呼吸器疾患、特に気管支喘息の治療剤として有用であることが示された。

[0435] 〔製剤例〕

本発明の実施に用いられうる製剤例を以下に示す。

製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に10mgの活性成分を含む錠剤1万錠を得た。

- ・4-(3-カルボキシプロパノイル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸(100g);
- ・ガルボキシメチルセルロースカルシウム(崩壊剤)(20g);
- ・ステアリン酸マグネシウム(潤滑剤)(10g);
- ・微結晶セルロース(870g)。

[0436] 製剤例2

以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5mlずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル1万本を得た。

- ・4-(3-カルボキシプロパノイル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジーン-2-カルボン酸(200g);
- ・マンニトール(2kg);
- ・注射用蒸留水(50L)。

産業上の利用可能性

[0437] 一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキンド体、それらの塩、それらの溶

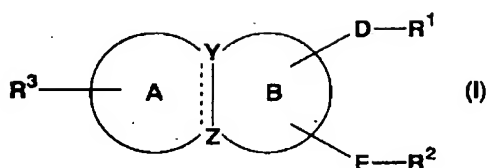
媒和物、又はそれらのプロドラッグは、 cysLT_2 受容体に拮抗するため、例えば、気道収縮抑制剤、炎症細胞（例えば、好酸球、好中球、リンパ球、好塩基球等）の浸潤抑制剤、粘液分泌抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤として有用である。また、本発明の一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグは、 cysLT_2 受容体が関与する疾患、例えば、呼吸器疾患（例えば、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、慢性気管支炎、肺炎（例えば、間質性肺炎等）、重症急性呼吸器症候群(SARS)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎（例えば、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎等）などの予防及び／又は治療剤や去痰剤又は鎮咳剤として有用である。また、本発明の一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグは、呼吸器機能改善剤としても有用である。

さらに cysLT_2 受容体が関与する疾患として、心臓血管系疾患（例えば、狭心症、心筋梗塞、急性冠症候群、心不全、不整脈、心筋症（拡張型心筋症、肥大型心筋症等）、心膜炎、弁膜炎、心筋炎、心タンポナーゼ、心低拍出量症候群又は僧帽弁狭窄症等が挙げられ、本発明の一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグはこれらの疾患の治療及び／又は予防にも有用である。

請求の範囲

[1] 一般式(I)

[化1]



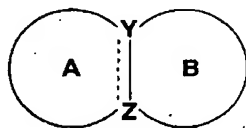
(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、保護されていてもよい酸性基を表し、D及びEは、それぞれ独立して、結合手又は主鎖の原子数1〜8のスペーサーを表し、 R^3 は置換基を表し、環Aはさらに置換基を有していてもよい環状基を表し、環Bはさらに置換基を有していてもよい環状基を表し、Y及びZは、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を表し、

[化2]



は、一重結合又は二重結合を表す(ただし、Y及び／又はZが窒素原子を表すとき、該結合は一重結合を表す。)。]で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグ。

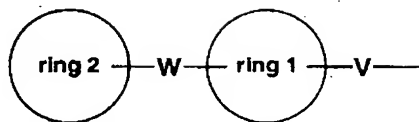
[2] [化3]



が3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2-ジヒドロキノリン、4H-1, 4-ベンゾオキサジン、4H-1, 4-ベンゾチアジン、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、シンノリン、フタラジン、4(1H)-キノリノン、3, 4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン、2(1H)-キノリノン、1H-インドール又はインドリン環である請求の範囲第1項記載の化合物。

[3] R^3 が

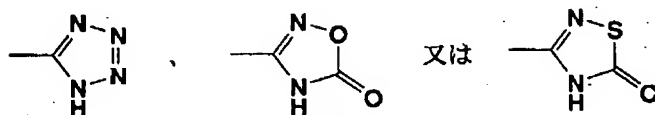
[化4]



(基中、ring1は置換基を有していてもよい環状基を表し、Vは結合手又は主鎖の原子数1〜8のスペーサーを表し、ring2は置換基を有していてもよい環状基を表し、Wは結合手又は主鎖の原子数1〜8のスペーサーを表す。)である請求の範囲第1項記載の化合物。

[4] R^1 及び R^2 で示される酸性基がそれぞれ独立して $-\text{COOR}^A$ (基中、 R^A は水素原子又はC1〜8アルキルを表す。)、 $-\text{CONR}^B\text{SO}_2\text{R}^C$ (基中、 R^B は水素原子又はC1〜8アルキルを表し、 R^C はC1〜8炭化水素基を表す。)、 $-\text{SO}_2\text{NR}^B\text{COR}^C$ (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)、

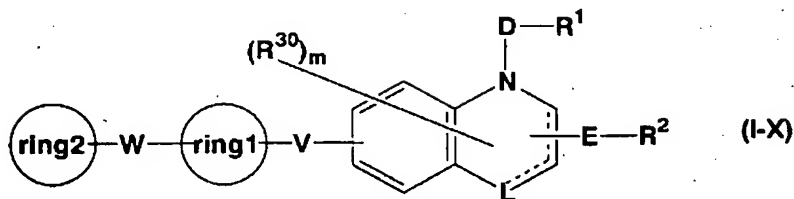
[化5]



基である請求の範囲第1項記載の化合物。

[5] 一般式(I-X)

[化6]



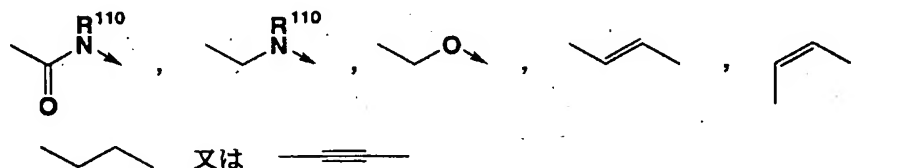
(式中、 R^{30} は水素原子又は置換基を表し、 m は0又は1〜4の整数を表し、Lは窒素原子、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、炭素原子又は結合手を表し、その他の記号は請求の範囲第1項及び第3項記載と同じ意味を表す。また、隣接する二つの

[化7]

 は同時に二重結合を表さない。)で示される化合物である請求の範囲第1項記載の化合物。

- [6] Vが1-2個の置換基を有していてもよい-CH₂-, 1-2個の置換基を有していてもよい-CH=CH-, -C≡C-, 置換基を有していてもよい-NH-, -CO-, -O-, -S-, -SO-及びSO₂-から選択される1-4個を組み合わせる2価基である請求の範囲第3項又は第5項記載の化合物。
- [7] -D-R¹が-CO-(CH₂)₂-R¹、-CO-(CH₂)₃-R¹、-CO-(CH₂)₄-R¹又はC1-4アルキレン-R¹である請求の範囲第3項又は第5項記載の化合物。
- [8] Eが結合手又はC1-4アルキレンである請求の範囲第3項又は第5項記載の化合物。
- [9] Vが

[化8]



(基中、R¹¹⁰は水素原子又はC1-8アルキルを表し、矢印は環Aと結合することを表す。)である請求の範囲第3項又は第5項記載の化合物。

- [10] (1) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (2) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-(((2E)-3-[4-(4-フェニルブチル)フェニル]-2-プロペノイル)アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (3) 4-[8-{[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル]ブタン酸、

- (4) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-(4-フェニルブトキシ)ベンジル]アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (5) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (6) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-{2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]エチル}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (7) (2S)-4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (8) (2R)-4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (9) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-[2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)エトキシ]ベンゾイル]アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (10) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]ベンゾイル]アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (11) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-[(7-フェニルヘプチル)オキシ]ベンゾイル]アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (12) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-[(4-メチルペンチル)オキシ]ベンゾイル]アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (13) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-(4-フェノキシブトキシ)ベンゾイル]アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (14) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-[3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)プロポキシ]ベンゾイル]アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (15) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-[4-(4-フルオロフェニル)ブトキシ]ベンゾイル]アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (16) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-([4-[4-(2-メチルフェノキシ)ブトキシ]ベンゾイル]アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

- (17) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[4-(2-フルオロフェノキシ)ブトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (18) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[4-(2-クロロフェノキシ)ブトキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (19) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-[(4-{4-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ブトキシ}ベンゾイル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (20) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-({4-[3-(2-メチルフェノキシ)プロポキシ]ベンゾイル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (21) 4-(2-({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニル)-8-{{4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル}アミノ})-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸、
- (22) 4-(2-{{[(メチルスルホニル)アミノ]カルボニル}-8-{{4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル}アミノ})-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸、
- (23) 4-(2-{{[(ベンジルスルホニル)アミノ]カルボニル}-8-{{4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル}アミノ})-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸、
- (24) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-[4-(4-フェノキシブトキシ)フェニル]ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (25) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-[4-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメトキシ)フェニル]ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (26) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)プロポキシ]フェニル}ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、
- (27) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[(5-フェノキシペンチル)オキシ]フェニル}ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(28) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[4-(4-メトキシフェノキシ)プトキシ]フェニル}ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(29) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロポキシ]フェニル}ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(30) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-[4-(3-フェノキシプロポキシ)フェニル]ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(31) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((E)-2-{4-[3-(2-クロロフェノキシ)プロポキシ]フェニル}ビニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(32) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-{2-[4-(4-フェノキシプロポキシ)フェニル]エチル}-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸、

(33) 4-[8-{2-[4-(4-フェニルプロトキシ)フェニル]エチル}-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル]ブタン酸、

(34) 4-[8-{(E)-2-[4-(4-フェニルプロトキシ)フェニル]ビニル}-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル]ブタン酸、

(35) 4-(2-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-8-{[4-(4-フェニルプロトキシ)ベンゾイル]アミノ}-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸、

(36) 4-(2-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-8-{(E)-2-[4-(4-フェニルプロトキシ)フェニル]ビニル}-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸、

(37) 4-オキソ-4-(8-((4-(4-フェニルプロトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ブタン酸又は

(38) 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((4-(4-フェニルプロトキシ)ベンジル)オキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸

である請求の範囲第1項記載の化合物。

- [11] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。
- [12] cysLT_2 介在性疾患の予防及び／又は治療剤である請求の範囲第11項記載の医薬組成物。
- [13] cysLT_2 介在性疾患が呼吸器疾患である請求の範囲第12項記載の医薬組成物。
- [14] 呼吸器疾患が喘息、又は慢性閉塞性肺疾患である請求の範囲第13項記載の医薬組成物。
- [15] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグと、 cysLT_1 受容体拮抗薬、ステロイド薬、抗ヒスタミン薬、ホスホジエステラーゼ4阻害薬、エラスターゼ阻害薬、抗コリン薬及び交感神経刺激薬から選択される1種以上とを組み合わせるなる医薬。
- [16] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における cysLT_2 介在性疾患の予防及び／又は治療方法。
- [17] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグと、 cysLT_1 受容体拮抗薬、ステロイド薬、抗ヒスタミン薬、ホスホジエステラーゼ4阻害薬、エラスターゼ阻害薬、抗コリン薬及び交感神経刺激薬から選択される1種以上とを哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における cysLT_2 介在性疾患の予防及び／又は治療方法。
- [18] cysLT_2 介在性疾患の予防及び／又は治療剤を製造するための請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物もしくはそのN-オキシド体、それらの塩、それらの溶媒和物、又はそれらのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012563

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D265/36, 413/04, 413/10, 417/04, A61K31/538, 45/00,
A61P11/00, 11/06, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D265/36, 413/04, 413/10, 417/04, A61K31/538, 45/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY/CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTplus (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TOUZEAU, F. et al., Synthesis and Biological Evaluation of New 2-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine Derivatives, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, Vol.46, No.10, pages 1962 to 1979	1,2
X	MAYER, S. et al., Regioselective formylation of ethyl 3, 4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine -2-carboxylate or 2-acetate derivatives, Heterocycles, 2001, Vol.55, No.10, pages 1873 to 1888	1,2
A	JP 11-92476 A (Adir et Co.), 06 April, 1999 (06.04.99) Full text & EP 894796 A1 & US 6057317 A	1-15,18



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 October, 2004 (20.10.04)

Date of mailing of the international search report
09 November, 2004 (09.11.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012563

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EVANS, J.M. et al., L-648, 0251, a novel cysteinyl-leukotriene antagonist is active by inhaled route in man, Br.J.Clin.Pharmac., 1989, Vol.28, pages 125 to 135	1-15,18
A	DENZILINGER, C. et al., Effect of the leukotriene receptor antagonists FPL 55712, LY 163443, and MK-571 on the elimination of cysteinyl leukotrienes in the rat, Br.J. Pharmacol., 1991, Vol.102, pages 865 to 870	1-15,18
A	O'BYRNE, P.M. et al., Eicosanoids and Asthma, Annals of the New York Academy of Science, 1994, Vol.744, pages 251 to 261	1-15,18
A	Masato MURAKI et al., "Leukotriene Kikkoyaku no Koensho Koka", The allergy in practice, 2002, Vol.22, No.10, pages 759 to 764	1-15,18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012563

Box No. II**Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16, 17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 16 and 17 pertain to method for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet.)
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III**Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012563

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

<Subject of search>

The invention claimed in claims 1-9, 11-15 and 18 covers a vast plurality of compounds. However, only some of these compounds are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and disclosed therein within the meaning of PCT Article 5.

Further, the language "prodrug" recited in claims 1-18 renders the scope of the invention of this application unclear because even if the contents of the description are studied, what particular compounds are covered or not covered thereby cannot be stated as being clear.

Therefore, this international search report has been established by searching prior art references on the basis of compounds concretely described in the description, namely, compounds having 1,4-benzoxazone rings having substituents at 2- and 4-positions.